Aus dem Path. Institut (Direktor: Prof. Dr. Staemmler) und der Kinderklinik der Universität Breslau (Direktor: Prof. Dr. Stolte)

Die Myelopoese bei Lymphadenose im Kindesalter

Eine morphologische und klinische Untersuchung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
des Doktorgrades in der Medizin und Chirurgie
bei der Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Hermogenes Ziesché
Volontärarzt an der Kinderklinik der Universität Breslau

Breslau 1940

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H., Breslau 1, Ursulinerstraße 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

1. Referent: Prof. Dr. Staemmler
2. „ Prof. Dr. Stolte

Dekan: Prof. Dr. Gottron

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern!

Inhaltsangabe.

Seite

A. Fragestellung 7
Einführung nach bekannten Ergebnissen über die Mikroanatomie des kindlichen Markraumes
1. Anatomische Methodik und Nomenklatur
2. Die normale Granulopoese und Erythropoese und ihre abwegigen Reaktionsformen
3. Das normale lymphatische Gewebe des Knochenmarkes
4. Umfang der Knochenmarkbeteiligung bei Lymphadenose

B. Die Myelopoese bei Lymphadenose im Kindesalter unter klinischen und morphologischen Gesichtspunkten 14
I. Klinischer Bericht und Beurteilung von 4 Fällen
1. Die klinischen Daten
2. Klinische Beurteilung
II. Path.-anat. Bericht und Beurteilung der Fälle I—III
1. Die makro- und mikroanatomischen Befunde
2. Morphologische Beurteilung
III. Vergleich der morphologischen Ergebnisse mit den klinischen Angaben

C. Die klinische und morphologische Differentialdiagnose zwischen Lymphadenose und Myelophthise am Beispiel eines weiteren Falles 46

D. Allgemeine Ergebnisse 55

E. Zusammenfassung 60

A.

Bei einer Anzahl kindlicher Bluterkrankungsfälle bereitete sowohl in der Klinik wie auf dem Sektionstisch die Differentialdiagnose zwischen Leukose (Lymphadenose) und Myelophthise wiederholt große Schwierigkeit. Auf Anregung des Pädiaters, Herrn Prof. Dr. *Stolte*, erfolgte zunächst eine Gegenüberstellung der Fälle unter klinischen Gesichtspunkten; die wechselseitigen Beziehungen der Erscheinungsbilder traten dabei nur noch deutlicher hervor. Die Einbeziehung pathologisch-anatomischer Befunde wurde nun unabweisbar und ließ sich um so besser verwirklichen, als die Mehrheit der zur Autopsie gekommenen Fälle vom path. Anatom, Herrn Dr. *Wienbeck*, genauer untersucht waren. Zusammen mit dem anatomischen Material ergaben sich dann über den Rahmen des Einzelfalles hinaus allgemein wichtige Ergebnisse für die klinische und morphologische Differentialdiagnose. Eine Veröffentlichung vorliegender Untersuchung scheint somit in beiderseitigem Interesse gerechtfertigt.

Bei allen 5 Fällen imponierte haematologisch in erster Linie ein verschieden hochgradiger Schwund der myeloischen Zellen. Da jedoch einer der Fälle bei genauer Untersuchung der Leichenorgane, vor allem des Knochenmarks, trotz kaum möglicher klinischer Abtrennung anatomisch als Myelophthise bezeichnet worden ist, beschäftigen vorliegende Arbeit hauptsächlich die **Verhältnisse der Myelopoese und ihre klinischen Erscheinungen bei Lymphadenose im Kindesalter.** Als Voraussetzung für eine erfolgreiche Durchführung unserer Aufgabe wurde bald die eingehende Beschäftigung mit den vorhandenen histologischen Befunden erkannt.

In den Mittelpunkt unserer Überlegungen rückte das Knochenmark (Kn.M.), dessen postmortale Darstellung im Schnitt aus später zu erörternden Gründen viel umfassendere und zuverlässigere Einblicke erwarten ließ als der Ausstrich intravitaler Sternalpunktate. Obwohl schon in der älteren Literatur manches über Markbefunde bei Lymphadenose (Ld.) zu finden ist, was als Ausgangspunkt für unsere Untersuchung hätte dienen können, so standen doch gewichtige Bedenken dagegen, zumal es uns nicht zulässig schien, die dort fast ausschließlich nach Er-

wachsenenverhältnissen ausgerichteten Ergebnisse kritiklos auch für das Kindesalter einzusetzen. Die Kenntnisnahme der diese Frage ausführlicher behandelnden Arbeiten von *Wienbeck* (a) überzeugte uns davon, wie wir auch dann später einer neueren Untersuchung gleichen Autors über das „Knochenmarksbild bei Lymphadenose" (b) mit Berücksichtigung auch kindlicher Verhältnisse erste Andeutungen der hier nun in endgültiger Formulierung der Aufgabe niedergelegten Ergebnisse über die Myelopoese bei Ld. im Kindesalter entnehmen konnten.

Unsere path.-anat. und histologisch eingehend geklärten Fälle bilden eine gute Grundlage zur Untersuchung und Entscheidung der klinisch wie morphologisch gleich interessierenden Frage der Myelopoese bei Ld., die unseres Wissens noch nicht in solchem Zusammenhang bearbeitet worden ist. Da fast jeder der hier zunächst klinisch in extenso geschilderten Fälle diagnostische Schwierigkeiten bereitete, haben wir der Beurteilung der haematologischen Befunde jedesmal eine allgemeine Erörterung der Krankheitszeichen nach differentialdiagnostischen Gesichtspunkten vorangestellt. Die Kritik der Blutbefunde erfolgte in einer vornehmlich unserer Aufgabenstellung gerecht werdenden Form; dabei mußten fast alle Fragen zurückgestellt werden, die als vollkommen strittig nur Unklarheiten in schon klare Vorstellungen bringen würden, vor allem solche Fragen nach der feineren Qualität und Genese bestimmter Blutzellen. Von den path.-anat. Befunden, die wir aus gleichen Gründen wie oben eingehend schildern, interessierten uns vor allem die mikroskopischen, darunter wieder aus erklärlichen Gründen besonders das Kn.M. Erst die Zusammenschau der klinischen und morphologischen Untersuchungsbefunde ließ uns zu den Ergebnissen gelangen, die unseres Erachtens künftig vom Pädiater und Pathologen bei der Beurteilung strittiger einschlägiger Fälle berücksichtigt werden müssen.

Es ist vorteilhaft, sich vor Eintritt in die Darstellung und Besprechung unserer Fälle mikroanatomisch zunächst einmal über die Myelopoese im normalen kindlichen Markraum zu orientieren, aus dem Schrifttum die möglichen Veränderungen der Granulopoese und Erythropoese kennen zu lernen, ferner nach der Literatur die wichtigsten Tatsachen über das Ausmaß der Kn.M.-Beteiligung bei Ld. und die Art der lymphatischen Wucherungen im Kn.M. nach den bisher morphologisch gesicherten Ergebnissen herauszustellen. Zunächst soll die für den Erfolg unserer Untersuchung nicht unwesentliche anatomische Methodik angedeutet und eine Übersicht über die Nomenklatur gegeben werden.

1. Anatomische Methodik und Nomenklatur

Als Untersuchungsmaterial diente nach einer dort näher angegebenen Methode von *Wienbeck* (a) das Lendenwirbelmark (Einbetten nach Entkalkung, Färbung nach *Maximow*), an dem die Myelopoese obligatorisch ist, während das Röhren-Kn.M. nur fakultativ im gleichen Sinne tätig ist. Es sei schon hier bemerkt, daß nach dem histologischen Bild daher Schlüsse über den Zustand der normalen Myelopoese höchstens aus den Einsichten in das Mark von Wirbel, auch Rippen und Sternum zuverlässig sein können, zumal bei Ld. die Markräume der Röhrenknochen ebenso wie die zur extramedullären Myelopoese befähigten Organe (Milz, Leber und Lymphknoten) am ehesten leukaemisch infiltriert und für die Myelopoese insuffizient zu werden pflegen. Es ist daher weiter der Schluß berechtigt, daß sich im Terminalstadium der Kampf um Leben oder Tod im wesentlichen im Mark der platten Knochen abspielt, dessen postmortaler Zustand ein weitgehend getreues Abbild des Grades der Einengung der Gesamtmyelopoese und damit der lymphatischen Wucherung darstellt; ausgenommen sind lediglich solche Fälle, die verfrüht durch interkurrente Infektionen oder sonst außerhalb des Planes der Erkrankung liegende Letalfaktoren ad exitum kommen, wofür jedoch bei unseren Fällen keinerlei Anhaltspunkte bestehen. Bezüglich des Vergleichs unserer Befunde mit früher beschriebenen bei Ld. sei gesagt, daß uns kein eingehend untersuchter, bzw. beschriebener Fall aus der pädiatrischen Literatur begegnet ist, aus dessen Angaben unzweideutig die Art des für postmortale Markschnitte verwendeten Materials (Wirbelmark oder Röhren-Kn.M.) hervorgeht. Wir glauben daher auch später bei Mitteilung unserer Ergebnisse die lediglich in der Technik begründeten Diskrepanzen nicht berücksichtigen zu dürfen, müssen vielmehr Untersuchungen abwarten, die auf gleichen methodischen Voraussetzungen basieren.

Wienbeck (a) hat unter Benutzung von Lumbalwirbelkörpern eines relativ großen Sektionsgutes Untersuchungen über das feinere Zellbild des normalen kindlichen Kn.M. während der verschiedenen Lebensalter angestellt; als normal bezeichnet er solche Fälle, die nicht an einer Infektion oder Blutkrankheit erkrankt waren. Wir zitieren nun die dort geübte Nomenklatur, die wir auch im weiteren Verlauf unserer Arbeit anwenden.

Haemocytoblasten sind alle basophilen großen Zellen mit lockerem Kern und violetten Kernkörperchen. Erythrogonien sind alle solchen Haemocytoblasten, die aus ihrer gruppen- oder haufenweisen Anordnung als erythropoetisch angesehen werden müssen; in der Erythropoesereihe folgen die Proerythroblasten,

dann die polychromatischen Erythroblasten, die Normoblasten und schließlich die Erythrocyten. In der Granulopoesereihe liegen zwischen den granulopoetischen Haemocytoblasten und Myelocyten die Promyelocyten; diese Reihe wird beschlossen durch die Myelocyten, Metamyelocyten und Leukocyten. Die Mittelstellung des Promyelocyten ist deutlich durch Vereinigung von Eigenschaften des Haemocytoblasten mit beginnender Granulierung des Myelocyten gekennzeichnet.

2. Die normale Granulopoese und Erythropoese und ihre abwegigen Reaktionsformen

Im kindlichen Markraum überwiegen in der Regel die Zellen der Granulopoese die der Erythropoese; meist tritt die Erythropoese bei gesteigerter Granulopoese mit unterschiedlicher Deutlichkeit zurück. Vom ersten Lebensjahr an ist das kindliche Mark vorwiegend myelocytär-metamyelocytär.

Hinsichtlich der **Granulopoese,** die für ständige Auffüllung des peripheren Blutes mit Granulocyten sorgt, sind einzelne Besonderheiten hervorzuheben. Die Myelocyten und mit viel geringerer Beteiligung auch die Promyelocyten lagern an Endosthäutchen und umgeben mantelartig die durch den Markraum ziehenden Arterien, während der übrige Raum von Metamyelocyten und wenigen Segmentierten mehr in Anordnung zum Venensinus hin besetzt ist. Das endostale und periarterielle Gebiet mit überwiegend unreifen Zellen ist dementsprechend als „Bildungszone", das übrige zentrale als „Reifungszone" aufzufassen. Da weiter im normalen kindlichen Mark der granulopoetische Haemocytoblast fast völlig fehlt und auch der Promyelocyt nur selten gefunden wird, dagegen Mitosen fast ausschließlich in den Myelocyten zu sehen sind, ist die Entstehung der Myelocyten aus Zellen gleicher Art durch Teilung als der physiologische Modus zu betrachten. *Wienbeck* hat nachgewiesen, daß dieser normale sogenannte homoioplastische Granulopoeseprozeß unter infektiösen Einflüssen entweder quantitativ gesteigert oder qualitativ alteriert werden kann. Letzere Veränderung, zu bezeichnen als heteroplastischer Bildungsweg, ist durch das Auftreten von Haemocytoblasten und vermehrten Promyelocyten im Sinne eines atavistischen Rückfalls in die embryonale Blutbildung charakterisiert; meist ist damit eine Steigerung der Zellbildung verbunden. Trotzdem kann ein Erschöpfungsstadium auftreten mit einem im histologischen Schnitt lockeren und ausgekämmten Bild, wobei die verbliebenen Haemocytoblasten mit Promyelocyten und Reifungsformen als Produkte des heteroplastischen Weges erkennbar sind. In solchen Fällen

ist die Erythropoese meist ähnlich betroffen. Zitierter Autor glaubt demnach bei das Kn.M. beanspruchenden Erkrankungen grundsätzlich die wie folgt genannten Kn.M.-Reaktionsformen unterscheiden zu können, die er jedoch nur als Stufen einer möglichen Entwicklung verstanden wissen will.

1. Regeneratorische Hyperplasie ohne Linksverschiebung (Auftreten von Promyelocyten);
2. Regeneratorische Hyperplasie mit Linksverschiebung.
3. Degenerative bzw. hypoplastische Linksverschiebung.

Hinsichtlich der Erythropoese waren keine Unterschiede von den normalen Verhältnissen beim Erwachsenen festzustellen. Kleinere und größere Normoblastenherde und solche polychromatischer Zellen liegen vor allem in der Nähe vom Venensinus. Den größten Anteil stellen die Normoblasten, den kleineren die polychromatischen Erythroblasten, während Proerythroblasten nur selten vorhanden sind. Unter Infektionen lassen sich Veränderungen im Sinne einer Linksverschiebung (Vermehrung von Polychromatischen und Proerythroblasten gegenüber dem Normalfall) nachweisen, die gleichzeitig aber auch ohne Kernverschiebung der Granulopoese eintreten kann. Die ungeklärte Bedeutung dieser wechselnden Befunde läßt vorerst einen sicheren Zusammenhang zwischen bekanntem Reiz und Erythropoese nicht erkennen; sicherere Befunde über die Reaktion der Erythrocyten konnte *Ungericht* nach Untersuchung der Wechselbeziehungen der menschlichen Retikulocyten im Kn.M. und im peripheren Blut mitteilen.

3. Das normale lymphatische Gewebe des Knochenmarks

Die Frage nach dem Vorhandensein lymphatischen Parenchyms im normalen Kn.M. kann nach dem Schrifttum als entschieden gelten (*Askanazy*, dort. Lit.). Meinungsdifferenzen bestehen noch über die Menge desselben; *Wienbeck* weist mit Recht darauf hin, daß bei den bisherigen Erhebungen zu wenig die Tatsache berücksichtigt wurde, daß die konsumierenden Erkrankungen des üblichen Sektionsgutes ein sekundär atrophisches lymphatisches System hinterlassen, weshalb die in der Literatur verwandten Mengenangaben kaum den Tatsachen gerecht werden. Auch die Frage nach der Echtheit der Follikel kann bisher nur annahmeweise mit *Aschoff* dahingehend beantwortet werden, daß unter den im Kn.M. gefundenen Lymphocytenanhäufungen ein größerer Teil als echte Follikel anzusprechen ist. Als sicher kann noch nach Untersuchungen von *v. Fischer* das Vorkommen lymphatischen Parenchyms vom frühen Kindesalter an bezeichnet werden; in fast 82% der gemusterten Fälle fand der

Untersucher Lymphknötchen im Wirbelmark. Der letzten uns zu Gesicht gekommenen ausgedehnten Untersuchung von *Williams* an 365 vorher jedenfalls nicht bluterkrankt gewesenen Obduzierten entnehmen wir noch, daß bei einer Gruppierung der Befunde nach Altersklassen die Menge der Lymphknötchen im Kn.M. dem zunehmenden Alter parallel zu gehen scheint.

4. Umfang der Knochenmarkbeteiligung bei Lymphadenose

Die Beteiligung des Kn.M. bei Ld. steht seit der Entdeckung von *Neumann* fest, die dadurch zu einem Markstein in der Geschichte der Leukaemie und der Blutkrankheiten überhaupt wurde; derselbe Forscher teilte später mit, daß das Kn.M. sogar am konstantesten beteiligt ist, ja er vertrat die Auffassung, daß jede Leukaemie vom Kn.M. ausgeht. Diese letztere, vor allem von *Nägeli* stets als unhaltbar bezeichnete Theorie, die jedoch keineswegs als im Widerspruch zur Systemaffektion stehend aufgefaßt werden muß, konnte bisher weder für die Mehrzahl der Fälle, noch in voll überzeugender Form am Einzelfall widerlegt werden. Im pädiatrischen Schrifttum findet sich jedenfalls nach *Willi* nur eine einzige Leukose angeblich ohne Markbefund, die 1911 beschrieben wurde. Für das Kindesalter muß das Kn.M. deshalb als besonders prädilekt erscheinen, seine Beteiligung zumindest der Regel nach erwartet werden. Bezüglich der Erwachsenenfälle cf. *Helly* u. a.

Die klassischen Untersuchungen über die Bildung und Ausbreitung der Ld. im Kn.M. stammen von *Banti* und *Helly*, erweiternde Ergebnisse bei verbesserter Technik konnte *Wienbeck* (b) kürzlich zusammenstellen. In den als Frühstadien angenommenen Fällen finden sich zunächst zahlreiche, den normalen gleichende Lymphknötchen in periarterieller Anordnung, wobei das Gefäß weitgehend ähnlich wie bei den Milzfollikeln mehr minder zentral liegt. Dazwischen finden sich mitunter kleinere solcher Zellnester, die eine periarterielle Anordnung nicht erkennen lassen. Die Ausbreitung des lymphatisch-leukaemischen Gewebes erfolgt von da aus, wobei das myeloische Kn.M. streifig oder zapfenförmig infiltriert wird. *Neumann* beschrieb seinerzeit als erster das nun vorhandene Bild: „. . .Lymphoide Zellen, meistens in den bisherigen Beobachtungen der kleinen Formation angehörig, liegen dicht gedrängt in den Maschen eines ziemlich dichten unregelmäßigen Retikulum, in dessen membranös abgeplatteten Knotenpunkten zahlreiche ovale, mit Nukleolus versehene helle Kerne (von den eingelagerten Lymphkörperchen außerdem durch die bedeutendere Größe und den mangelnden Glanz unterschieden) sich befin-

den . . .“ Es erscheint uns wichtig, darauf hinzuweisen, daß die Pseudoknötchen im Kn.M. im Initialstadium bei Ld. vornehmlich in der oben erwähnten „Bildungszone“ des granulopoetischen Gewebes lokalisiert sind.

Die Kenntnis dieser Durchsetzungsformen ist auch für den Kliniker bedeutungsvoll, worauf schon *Wienbeck* (b) hingewiesen hat, da die intravitale Markpunktion, die ja im Ausstrich irgendwelche topographische Verhältnisse des Markraumes überhaupt nicht überblicken läßt, bei Aufsaugung überwiegend myeloischen Materials eine beginnende Ld. leicht undiagnostiziert lassen kann; es wäre interessant festzustellen, mit wie großer Wahrscheinlichkeit auch bei mehrmaligem Sternalpunktieren erwartet werden kann, daß ein solches typisches Pseudoknötchen getroffen wird. Daß diese Wahrscheinlichkeit relativ gering ist, darauf müssen wir die Feststellung von *Rohr* u. a. zurückführen, der bei „weniger fortgeschrittenen“ Fällen nur gering vermehrte Lymphocytensätze finden konnte. Daß im weiteren Fortschreiten der lymphadenoiden Umwandlung des Markraumes das myeloische Gewebe jedoch immer weiter zurücktritt, wobei aber Reste erhalten bleiben können, wird unsere Untersuchung erweisen.

An dieser Stelle sei noch auf die Kenntnis der für die Pädiatrie vor allem bedeutungsvollen Sonderform des Ld.-Kn.M., die „Phthisische Phase“ (*Wienbeck* [b]) hingewiesen; dieselbe muß so erklärt werden, daß im Verlauf einer Ld. nach massenhafter Ausschwemmung im Kn.M. nur mehr wenige Lymphocyten in den Reticulummaschen gefunden werden, wobei letzteres besonders deutlich erkannt werden kann. Daß aber diese Entvölkerung des Markraumes eine sekundäre Erscheinung nach erfolgter Ausschwemmung darstellt, erhellt daraus, daß kein myeloisches Restgewebe mehr vorhanden ist, daß also das Ld.-Gewebe den Markraum vorher völlig und dicht erfüllt haben muß. Da man nun bei kindlichen Ld. solchen Wechsel zwischen leukaemischem und sog. aleukaemischem Verlauf in der Mehrzahl der Fälle begegnet, erscheint die gewählte Bezeichnung des zugehörigen Markbildes als „Phthisische Phase“ nicht nur morphologisch gerechtfertigt; sie gibt auch dem Kliniker einen plastischen Begriff, der sich aus der finalen Leukopenie und meist absoluten Lymphopenie solcher Fälle mit der übertragenen Vorstellung entsprechender Markverhältnisse von selbst verbindet. Ob dieser vorläufig nur haematologisch belegte Ausdruck einer von den übrigen bekannten klinischen Typen (*Kleinschmidt, Willi*) noch zu trennenden Sonderform nach dem ganzen Krankheitsablauf entspricht, kann noch nicht gesagt werden. Daß dieses bisher

völlig ungeklärt gewesene Phänomen auch unter Erwachsenenverhältnissen auftreten kann, ist sicher; *Cabot-Ziesché* erwähnen in ihrem differentialdiagnostischen Lehrbuch am Beispiel eines 18jährigen Mannes, der terminal nur 600 Leukocyten im Blut hatte, die gleiche Erscheinung und schreiben noch: „Ein solches Sinken der Leukocytenzahl ist bei Fällen dieser Art nicht selten. Manchmal ist die Leukopenie Folge einer Infektion, einer Streptokokkensepticämie oder Pneumonie oder eines Erysipels und manchmal bleibt wie hier die Ursache völlig dunkel."

Aus vorausgeschickter Übersicht heben wir noch einmal zusammenfassend hervor: 1. Die zellige Zusammensetzung des kindlichen Kn.M. bei normalen Fällen zeigt kaum Haemocytoblasten und Promyelocyten, es herrschen Myelocyten und Metamyelocyten vor; bei versagender Bildungsfähigkeit und anhaltender Ausschwemmung kann die mit möglicher regenerativer Linksverschiebung einhergehende Hyperplasie zur degenerativen Linksverschiebung führen, wobei eine Vermehrung von Haemocytoblasten auch als Zeichen der Erschöpfung vorher gesteigerter Markzellenbildung gewertet werden kann. 2. Das Kn.M. ist bei kindlicher Ld. am konstantesten von allen Organen beteiligt; die leukaemische Wucherung geht von präformierten, vielleicht auch neugebildeten echten Follikeln vornehmlich in der „Bildungszone" aus und durchsetzt streifen-zapfenförmig das myeloische Gewebe. 3. Eine morphologische Sonderform des Kn.M. bei Ld. stellt die „phthisische Phase" dar, die durch Entvölkerung des Markraumes charakterisiert und klinisch durch finale Leukopenie meist mit absoluter Lymphopenie kenntlich ist.

Mit diesen uns für das Verständnis des Folgenden wesentlich erscheinenden Erkenntnissen treten wir nun in die eigentliche Untersuchung ein und kommen zunächst zur Darlegung der einzelnen Fälle, die jeweils gesondert unter klinischen und morphologischen Gesichtspunkten besprochen werden.

B.

Fall 1

I.

Richard F., I.-Nr. 418/37 u. 518/37, $9^{3}/_{12}$ Jahre alt. Eltern gesund, eine jüngere gesunde Schwester. Familienanamnese ohne Anhaltspunkte für Blutkrankheiten.

Eigenanamnese: Erstes Kind bei normaler Geburt, ausgetragen; 9 Monate gestillt. Körperliche und geistige Entwicklung normal. Bis auf häufige Mandelentzündungen gesund gewesen, keine Infektionskrankheiten.

Beginn jetziger Erkrankung Anfang Juni 1937. Plötzlich starke Schwellungen am Halse, angeblich ohne Fieber, seit einer Woche auch Schwer-

hörigkeit re. Bestrahlung der Geschwulst durch den Hausarzt (⅔ HED), bleibt ohne jeden Erfolg, Blutbild nicht untersucht. Einweisung des Jungen unter Verdacht einer Blutkrankheit.

Erster klinischer Aufnahmebefund am 18. VI. 1937: Munterer, dem Alter entsprechend entwickelter Knabe in gutem A.Z. Haut gebräunt und ebenso wie die sichtbaren Schleimhäute gut durchblutet. Temperatur 36,9°.

Am Hals bds. zwei faustgroße, indolente knotige Pakete, Haut darüber unverändert; einzelne Lymphknoten deutlich abgrenzbar. Rachen leicht gerötet, Tonsillen stark vergrößert mit deutlicher Follikelzeichnung. Pupillen o. B., Otoskopie ergibt keine Veränderung. Thorax asymmetrisch, leichter Rippenbuckel vorn re. neben dem Sternum, dieser Stelle entsprechend perkutorische Schallverkürzung. Lunge bis auf unbestimmtes Atemgeräusch o. B. Herzgrenzen normal, Töne rein, Aktion regelmäßig und nicht beschleunigt. In beiden Axillen kleine harte Knoten fühlbar. Abdomen weich und eindrückbar. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger, Milz eben tastbar. In den Leistenbeugen kleine harte Knoten. An den Extremitäten keine Exantheme, keine Ödeme, keine Blutungen. Normale Reflexe lebhaft gesteigert, keine pathologischen. — Im Urin Albumen und Zucker Ø, Ubg. nicht vermehrt, Sediment o. B. Normaler Stuhlbefund.

Blutbild: Hb. 77%, Rote 4,9 M., Weiße 4800, davon Segmentierte 47%, Stabkernige 4%, Jugendliche 1%, Eosionophile 5%, Lymphocyten 40%, Monocyten 3%; F.I. 0,76.

Verlauf bis zur Entlassung am 30. VI. 1937: Rachenabstrich Di. Ø, Staphylokokken +. A.T. 1 : 1000 +. Im Röntgenbild wird ein Mediastinaltumor diagnostiziert. Auf beiden Thoraxseiten breitet sich parasternalwärts eine Dämpfung aus, die am 5. Tage re. fast bis zur ML. reicht, hinten über der ganzen Lunge verlängertes Exspirium. Histologischer Befund der Chirurg. Univ.-Klinik einer P.E. (Halslymphknoten): Überhaupt keine Bindegewebssubstanz, dicht nebeneinanderliegende kl. unregelmäßige rundliche Zellen, stellenweise diffus verstreut eosinophile Leukocyten, keine Riesenzellen; Diagnose Lymphosarkom. Bei Entlassung Dämpfung re. hinten im Untergeschoß mit fast aufgehobener Atmung. Nasen-Rachenabstrich jetzt Ø. Gesamtverlauf fieberfrei, bis auf eintretende Kurzatmigkeit ohne subjektive Beschwerden.

Zwischenanamnese: Die Schwellungen am Halse gehen unter ambulanter Röntgenbestrahlung durch die Universitätshautklinik zurück. Da trotzdem zunehmende Appetitlosigkeit und Blässe auftreten, erneute Einweisung.

Zweiter klinischer Aufnahmebefund am 16. VII. 1937: Der Knabe ist blaß und cyanotisch, liegt dauernd auf der re. Seite und benutzt bei der etwas beschleunigten dyspnoisch-stridorösen Atmung die Hilfsmuskulatur. Schleimhäute ausreichend durchblutet, aber bläulich verfärbt. Venenzeichnung am vorderen Thorax und Abdomen. Im Oberbauch massive Resistenz zu fühlen, Herzgrenzen perkutorisch nach links außen und unten leicht verschoben, reine Töne. Geringe Unterschenkelödeme, sonst wie bei der ersten Aufnahme. Temperatur 38°.

Am Hals zahlreiche harte indolente, gegeneinander verschiebliche Knoten von Bohnen- bis über Erbsengröße, besonders im Bereich der oberen Thoraxapertur. In den Axillen und Leistenbeugen Befund entsprechend. Über allen Partien der re. Lunge ausgesprochene Dämpfung, stark abgeschwächtes Atemgeräusch, über der Spitze Kompressionsatmen. Oberhalb des Herzens li. neben dem Sternalrand ausgesprochene Schallverkürzung von etwa 4 cm Breite, ebenfalls Kompressionsatmen. Atemfrequenz beschleunigt.

Blutbild: Hb. 90%, Rote 6,2 M., Weiße 10 200, davon Segmentierte 38%, Stabkernige 2%, Jugendliche 2%, Eosinophile 3%, Lymphocyten 53%, Monocyten 2%; F.I. 0,72.

Verlauf bis Exitus am 25. VIII. 1937: Langsame, zuletzt rasche Verschlechterung des objektiven und subjektiven Zustandes. Langsamer Temperaturanstieg und Stabilisierung auf subfebrilen bis höheren Werten. Nur gegen Ende der zweiten Woche und am Vortodestage um 40°. Im Vordergrund des schweren Krankheitsbildes stehen zunehmende Atemnot, weitere Schwellung der Halslymphknoten und Vergrößerung der Leber. Der Knabe stirbt nach Auftreten profuser Schleimhaut- und Hautblutungen im Zustande hochgradiger Dyspnoe. Therapeutische Maßnahmen: 3 Rö.-Ganzbestrahlungen und 3 Halsbestrahlungen, ferner Sauerstoff, Bluttransfusionen, Nucleotrat, Kreislaufmittel. Blut s. Kurve.

20. VII. Leber handbreit unter dem Nabel. Milz nicht zu fühlen. Stärkere Venenstauung an den Armen, Parästhesien an den Fingern der re. Hand. Lokalbestrahlung des Vortages (10% HED) subjektiv gut überüberstanden.

23. VII. Schmerzen am re. Hypochondrium, nun auch Milz deutlich 2 Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar. Leichte Hautblutungen am Halse.

6. VIII. Lebervergrößerung etwas zurückgegangen, noch unter dem Nabel. Halsbestrahlung des Vortages (5% HED) ohne subjektive Nachwirkungen.

11. VIII. Schwellungen am Hals gehen zurück, nehmen aber in den Leistenbeugen und Axillen zu.

14. VIII. Nach 2 Ganzbestrahlungen mit je 2½% HED an beiden Vortagen Zustand stark verschlechtert, Röntgenkater, stärkere Blässe, quälender Reizhusten. Petechien an beiden Unterschenkeln, an den Füßen Ödeme. Leistendrüsenschwellungen auffallend vergrößert. Temperatur über 38°.

18. VIII. Am vorletzten Tage Ganzbestrahlung wie oben, damals schon sehr matt und blaß. Heute starkes Nasenbluten und Blutungsherde am ganzen Körper. Leber 2 Querfinger über der Crista. Zwischenrippenräume re. verstrichen, dort kein Atemgeräusch. Fast über der ganzen li. Lunge Kompressionsatmen.

24. VIII. Bauchschmerzen und elend. Herz leidlich. Re. absolute Dämpfung über der Lunge. Leberstand unverändert, weiter Blutungen. Temperatur 40,1°.

25. VIII. Progrediente Verschlechterung, Patient apathisch und teilnahmslos. Exitus letalis nachmittags unter Fieberanfall.

Gesamte Krankheitsdauer: etwa 3 Monate.

Zusammenfassung der klinischen Daten: Der bis auf Tonsillitiden bisher stets gesund gewesene 9jährige Knabe erkrankt akut mit starker bds. Halsschwellung ohne Fieber und subjektive Beschwerden. Bei der 1. Klinikaufnahme fällt die Schallverkürzung über einem leichten Rippelbuckel auf und die Lebervergrößerung bei normalem Zwerchfellstand. Im Blutbild Leukopenie und herabgesetzter F.I. Das Rö.-Bild zeigt einen vor allem rechts sich ausbreitenden Tumor in der Mediastinalgegend. Die histologische Diagnose einer P.E. aus einem Halslymphknoten lautet auf Lymphosarkom. Bei der 2. Klinikaufnahme ist der Junge ausgesprochen krank, blaß und cyanotisch, angestrengt kurzatmig mit Stridor. Der Lungenbefund ist durch deutliches Kompressionsatmen, das in der Folgezeit weiter zunimmt, verschlechtert; obwohl die Halsdrüsenschwellung unter der ambulanten Bestrahlung der Zwischenzeit gebessert scheint, finden sich nun

auch Knoten supraclaviculär. Der Abdominalbefund ist unverändert. Das Blutbild zeichnet sich allein durch hohen Hb-Gehalt und erhöhte Erythrocytenwerte bei leichter Lymphocytose und noch vermindertem F.I. aus. Trotz wiederholter Rö.-Bestrahlungen in verschiedener Applikation und Dosierung neben sonstiger symptomatischer Therapie ist der tödliche Ausgang nicht aufzuhalten. Unter auffälligem Hochschnellen der weißen Blutzellen während der Ganzbestrahlungen und unter folgendem Absinken des Hb., der Granulierten und Erythrocyten, ferner Hautblutungen am ganzen Körper, geht der Knabe nach insgesamt dreimonatiger Krankheitsdauer in schwer dyspnoischem Zustand zugrunde. Der Lungen- und Abdominalbefund hat sich dabei fortschreitend verschlechtert.

Differentialdiagnose nach Krankheitszeichen

Die diagnostischen Überlegungen zu diesem Fall werden von Anfang an von dem mediastinalen Tumor geleitet, der seiner Lokalisation nach mit größter Wahrscheinlichkeit vom Thymus ausgeht, da dieses Organ im Alter des Patienten als noch persistent angenommen werden muß. Bei den drei in Frage stehenden Möglichkeiten Lymphogranulomatose — Lymphosarkom — Lymphadenose, die von der einzelnen Klinik gleich relativ selten beobachtet werden, muß hier zunächst an eine Hodgkinsche Erkrankung gedacht werden; aber abgesehen von dem Fehlen der für Lymphogranulom charakteristischen lang anhaltenden, intermittierenden Fieberperioden ist ihr meist ursprünglicher Sitz im Mediastinum nicht im vorderen Teil, sondern im Bereich der Hilusdrüsen lokalisiert, jedoch kommt es dabei zu enormen, stets indolenten Schwellungen der Halslymphknoten. Die Exzision eines solchen bringt darüber Klarheit, sie läßt die typischen Sternbergschen Riesenzellen vermissen und die histologische Diagnose lautete Lymphosarkom. Letzteres wieder gegen eine Lymphadenose abzugrenzen, ist in unserem Fall auch unter zu Hilfenahme des ersten Blutbildes zunächst schwierig. Allein der Abdominalbefund mit vergrößerter Leber und gerade tastbarer Milz, der eben noch für Lymphogranulom gesprochen hatte, widerspricht dem gewohnten Krankheitsbild bei Lymphsarkom, stützt dagegen die drittmögliche Annahme einer Ld. Bei der im Verhältnis zur Ld. doch sehr großen Seltenheit des malignen Tumors im Kindesalter muß eher an eine lymphatische Systemhyperplasie gedacht werden, zumal die Kasuistik der kindlichen Ld. mit Medialstinaltumor einen im Verhältnis zu den übrigen klinischen Typen keineswegs niedrigen Prozentsatz aufweist (cf. *Cooke, Cramer, Margolis, Willi*). Wir finden auch, daß *Kleinschmidt* schon 1917 in seiner heute noch gültigen Gruppeneinteilung der sog. lymphatischen Leukaemie im Kindesalter einem Typ klinische Sonderstellung einräumt, dem unser Fall in erweiterter Form von Anfang an entspricht: lymphatische

Hyperplasie der mediastinalen und bronchialen Lymphknoten, vor allem des Thymus. Wir werden zu prüfen haben, wie weit der Blutbefund während des Krankheitsablaufes die Diagnose Ld. zu sichern vermag.

An dieser Stelle sei schon erwähnt, daß vorliegender klinischer Leukosetyp mit Mediastinaltumor von pathologisch-anatomischer Seite vereinzelt noch als echter Tumor aufgefaßt und nach *Sternberg* als „Leukosarkomatose" bezeichnet wird. Dementsprechend wird das Stadium mit hohen Gesamtleukocytenzahlen als haematogene Aussaat von Tumorzellen erklärt, wobei *v. Albertini* eine Reaktion des verdrängten myeloischen Gewebes für möglich hält. Auch bei genauer Prüfung unseres Falles liegt vorläufig klinisch keine Veranlassung zu solcher Auffassung vor. Sämtliche von uns zu den lymphatischen gezählten Zellen sind hundertprozentig oxydasenegativ, auch die vor allem bei Erwachsenenleukosen oft umstrittenen Lymphoblasten. Der Sektions- und histologische Befund wird noch die Frage klären, wieweit unser Fall als Systemhyperplasie oder isoliert wuchernder Tumor unter morphologischen Gesichtspunkten gelten kann.

Die Blutbefunde und ihre Symptomatologie

Die Bewegungen der Gesamtleukocytenzahlen, in der Kurve soweit klinisch erfaßt, lassen während des gesamten dreimonatigen Krankheitsverlaufes nur einmal eine längere Zeit andauernde hohe Leukocytose über 8000 erkennen; wie weit dieselbe spontan erfolgt oder von therapeutischen Eingriffen beeinflußt reaktiv auftritt, ist auf den ersten Blick nicht sicher zu entscheiden. Entsprechend analogen Literaturfällen (s. o.) ist aus dem hier auftretenden Leukocytenanstieg nach länger andauernden, fast normalen Werten in Zusammenhang mit dem klinischen Erscheinungsbild ein spontaner „akuter" leukaemischer Schub zu diagnostizieren. In unserem Fall tritt der Tod nach wiedererfolgtem Absinken der Leukocyten ein bei gleichzeitig schwerer Verschlechterung des Allgemeinbefundes, was der Erfahrungstatsache bei mancher Leukose entspricht, daß die klinische Phase dem leukaemischen Schub um einige Zeit nachhinkt und daß beides die individuelle Prognose ernster gestaltet. *Willi* berichtet aus seiner reichen Kasuistik, daß der Todeseintritt während eines Leukocytensturzes für die Mehrzahl aller kindlichen Ld. charakteristisch ist. Beziehungen zwischen dem in der Kurve einzig deutlichen und tödlichen Schub und den vorausgegangenen Ganzbestrahlungen scheinen zu bestehen; *Cooke* verweist schon auf die allgemein verschlechternde, ja geradezu katastrophale Wir-

kung der Röntgenbestrahlung, sofern sie sich mit dem Schub kreuzt, auch *Willi* berichtet von „fast nur unerfreulichen Resultaten" und stellt bei unwesentlichen Einschränkungen die Frage, ob kindliche Fälle überhaupt bestrahlt werden sollen. Es scheint uns, als ob der gewöhnlich langsamere, unter leichten Schwankungen sich entwickelnde Schub der in unserem Fall bei dem steilen Kurvenanstieg nicht klar ersichtlich ist, durch das Fehlen von Blutkontrollen zwischen dem 3. und 12. VIII. etwas verschleiert ist. Daß die Bluttransfusionen am 29. und 30. VII. ohne Einfluß auf den Leukocytenanstieg geblieben sind, scheint sicher; gute Transfusionswirkungen auch auf das Blutbild sind nach *Willi* höchstens zu erwarten, wenn der Eingriff im Abklingen des Schubes, also noch vor Eintreten der klinischen Phase erfolgt. Auffällig ist, daß längere Zeit vor dem tödlichen Schub schon einmal am 28. VII. ein Absturz der Leukocyten auf abnorm niedrige Werte erfolgt, ohne daß die Kurve vorher eine höhere Zacke zeigt. Aus dem klinischen Allgemeinbefund zur Zeit des Zellsturzes können wir wie oben eine klinische Phase deuten, wobei wir infolge Fehlens von Blutstaten aus der Entwicklungszeit des zugehörigen Schubes den Leukocytenwert von 11 200 am 22. VII. erst als Beginn eines leichteren überwundenen Schubes auffassen. Damit scheint uns ein subleukaemisches Stadium, wie es aus sonst analogen Literaturfällen nicht klar ersichtlich ist, auch für diesen klinischen Ld.-Typ möglich. Die weiter unten erfolgende Analyse des weißen Differentialbildes, vor allem der Granulocyten, wird zur eingehenderen Klärung mancher haematologischer Effekte beitragen.

Die quantitative Beteiligung der **lymphatischen Zellen** im weißen Differentialbild könnte bis zum Einsetzen des Schubes durchaus uncharakteristisch erscheinen; nur einmal wird ein Wert über 80% gefunden, 12 Tage später aber nur noch 31%. Wären nicht zu diesem Zeitpunkt die Zeichen einer leukaemischen Systemerkrankung schon so ausgeprägt, so könnte man bei dieser auffallend niedrigen Lymphocytenzahl an der Diagnose zweifeln. Aber auch in der Literatur finden sich solche Beobachtungen in noch viel ausgeprägterer Form; dazu kommt bei obiger uns jetzt noch wahrscheinlicher werdender Annahme eines schon vorausgegangenen Schubes die Tatsache, daß die anschließende Lymphopenie als Folgeerscheinung schon beobachtet wurde (cf. *Willi*, Fall XXIII). Über die absoluten Lymphocytenwerte ist nur zu sagen, daß sie sich annähernd analog der Gesamtleukocytenzahl verhalten; nur auf dem Höhepunkt des großen Schubes fallen sie mit dieser fast zusammen. Nach dem qualitativen Bild herrschen die normalen sog. kleinen Lympho-

cyten vor, nur während des tödlichen Schubes treten daneben pathologische Lymphocyten mit (Para-)Lymphoblasten bis zu insgesamt 48% in Erscheinung. Abgesehen von der einmaligen Vermehrung der Plasmazellen (Türksche Reizformen) kann nach den lymphatischen Zellen der gesamte **Blutbildtyp** als **lymphocytär mit phasischer Lymphoblastose** erkannt und bezeichnet werden. Das entspricht auch den überwiegend häufigen Befunden bei allen klinischen Formen der kindlichen Ld.; unter den lange Zeit nicht oder nicht voll leukaemisch verlaufenden Fällen scheint der lymphocytäre Typ sogar zur Regel zu gehören (*Willi*). Auch hier findet sich bestätigt das Auftreten von als schwer pathologisch zu beurteilenden Lymphocyten während des Schubes und der klinischen Phase, ohne daß wir jedoch darin, im Gegensatz zu verbreiteten Anschauungen, den direkt prognostisch ominösen Faktor des leukaemischen Schubes erblicken können. Das Kn.M. wird also wohl kleinlymphocytäre Wucherung aufweisen, jedoch nach der die letzten 10 Tage anhaltenden hochgradigen Ausschwemmung lymphatischer Zellen und trotz vorher ausgedehnter Wucherungen im Markraum keineswegs mehr sehr dicht von solchen Elementen erfüllt erwartet werden können. Wir glauben, in solchem Verfahren nur der Meinung von *Nägeli* zu folgen: „Bei genügender Beobachtung und kritischer biologischer Überlegung können wir auch den histologischen Zustand des Knochenmarkes diagnostizieren." Dabei müssen die **myeloischen Zellen** jedoch eine streng gesonderte Beurteilung erfahren, da diese Elemente, wie sich im Verlaufe unserer weiteren Untersuchungen noch ergeben wird, und deren Bildungsstätten im Kn.M. unter dem Druck der alles verdrängenden lymphatischen Wucherungen ganz beträchtlich in Mitleidenschaft gezogen werden.

Die Kurve der **Granulocyten** verläuft nach absoluten Werten ähnlich der der Gesamtleukocyten mit dem deutlich erkennbaren Schub. Auf der Höhe desselben findet man eine hochgradige absolute Granulocytose bei ebenso hochgradiger relativer Granulocytopenie. Entsprechend dem tödlich wirkenden Absturz der Gesamtleukocyten zeigt das letzte Differentialbild die Granulierten zwar wieder auf fast normalen absoluten Wert abgesunken, in ihrer relativen Beteiligung jedoch weiter bis auf nur 9% verschlechtert. Die ominöse klinische Bedeutung dieser Erscheinung wird noch eindrucksvoller, wenn man gesondert die in der Kurve nicht eingezeichneten Neutrophilen verfolgt. Es ist an unserem Beispiel zu erwarten, daß die absolute und relative Neutropenie des viertletzten Krankheitstages wie in vielen Literaturfällen (*Willi*) zu einem völligen oder doch fast voll-

ständigen Schwund dieser Zellen geführt hat. Ausgenommen eine Blutkontrolle werden während des tödlichen Schubes stets auch Myelocyten und Metamyelocyten, die wohl aus dem Kn.M. stammen, gefunden, was nur frühere Erfahrungen bei kindlicher Ld. bestätigt; ein Hiatus leucaemicus (*Nägeli*) besteht dabei jedoch nicht. Eine jugendliche Linksverschiebung ist schon fast während der gesamten „präakuten" Phase deutlich. Eosinophile sind regelmäßig vorhanden, Basophile werden nur einmal gefunden. Wenn es erlaubt ist, auch bezüglich der Granulocyten aus dem peripheren Blutbild Rückschlüsse auf den Zustand des Markes zu ziehen, dann müssen wir mindestens im Terminalstadium eine schwere Schädigung der permanenten Granulopoese, wenn nicht sogar weitgehenden Schwund derselben erwarten.

Im Bilde der **Erythrocyten** ist zunächst deren beträchtliche Erhöhung auffällig, wohl als im Blutstatus nur nicht näher gekennzeichnete Erythroblastose aufzufassen und hier nur als reaktiv auf Grund der Kn.M.-Reizung durch die vorangegangenen Rö.-Bestrahlungen erklärbar (cf. *Willi*, Fall IX). Der nach einem Abfall wieder erfolgende Anstieg auf Normalwerte, dem der Haemoglobinanstieg parallel geht, muß hier wohl als Folge der Transfusion angesehen werden. Mit dem den Tod nach sich ziehenden Schube kommt es unter kleineren Remissionen zu einem unaufhaltsamen Absinken der Roten; der Exitus erfolgt, nachdem eine deutliche Erythropenie festzustellen ist. Analog das Absinken des Blutfarbstoffes, beides entsprechend der klinischen Anämie. Erythropenie und Anämie sind für Ld. zumindest im Endstadium charakteristisch und lassen ein immer stärkeres Daniederliegen der Erythropoese im Kn.M. vermuten. Die während des großen Schubes festgestellte Anisocytose darf unseres Erachtens hier als ein Reagens für vorhandene Kn.M.-Insuffizienz bezüglich der roten Blutbildung verwertet werden; Anhaltspunkte für peripheren Blutzerfall bestehen nach der Harnuntersuchung nicht.

Zusammenfassend ist zu diesem Fall klinisch über die Myelopoese festzustellen: Die permanente intramedulläre Blutbildung ist schwerstens geschädigt. Die graphische Darstellung der Erythrocyten, welche für die von zunächst über der Norm liegenden und dann in ständigem Absinken begriffenen Zellwerte nur ganz vorübergehende Besserungsphasen zeigt, enthüllt bei Betrachtung des gesamten Kurvenlaufes die auf die Dauer durch keine Therapie zu beeinflussende Erythrophthisis von irreparablem Charakter. Hinzu kommt die offensichtliche Schädigung der weißen Blutbildung, die sich bei kritischer Überlegung

durch nichts von der die rote Haematopoese betreffenden Störung unterscheiden kann. Da wir eine durch Blutschübe charakterisierte Ld. vor uns haben und vor allem bei schweren Schüben nicht nur Wucherzellen allein vermehrt im Blut gefunden werden, vielmehr auch die im myeloischen Gewebe so wie so überwiegenden, nun aber verdrängten Zellen der Granulopoese zur Ausschwemmung kommen, dürfen die gelegentlich unerwartet hohen Granulocytenwerte nicht über die wirklichen Verhältnisse hinwegtäuschen. Da überdies nach dem ganzen Krankheitsverlauf ähnliche vorausgegangene Schübe anzunehmen und somit in die Überlegung einzusetzen sind, müssen die zuletzt mehr minder gleich tiefen Werte aller myeloischen Zellen schon klinisch von der durch Verdrängung in beiden Teilfunktionen phthisischen und versagenden Myelopoese überzeugen. Wir dürfen aus den nun folgenden path.-anat. Befunden Bestätigung unserer Behauptung erwarten.

II.

Aus dem Sektionsbericht H.-Nr. 234/7

Kopfhöhle und Halsorgane aus äußeren Gründen nicht seziert.

Brusthöhle: Lymphknoten an der Bifurkation überkirschgroß, a. d. S. grauweiß mit einzelnen roten Streifen. Hiluslymphknoten klein und wie bei Anthrakose geringen Grades, mittelfest. Li. Lunge frei in der Pleurahöhle, Serosa glatt. Unter der Serosa zahlreiche stecknadelkopfgroße, grauweiße Knötchen mit breitem rotem Randsaum. In der rechten Pleurahöhle ist die Lunge bis auf einen kleinen Zipfel nach oben vollständig luftleer, auf den Hilus zurückgezogen. Daneben in der Pleurahöhle ca. 2000 ccm klarer gelber Flüssigkeit. Lungenschnittfläche bds. ohne besonderen Befund. Im Bereich der Thymusdrüse ein dicker und breiter, überall bindegewebig gut abgegrenzter, a. d. S. braungrauweißer Tumor. Herz entsprechend der Leichenfaust groß, Fleisch deutlich streifig gezeichnet, sonst o. B.

Bauchhöhle: Leber ragt bis an den Darmbeinkamm, erheblich vergrößert. Oberfläche glatt, a. d. S. unscharfe grauweiße Einlagerungen etwa von Leberläppchengröße. Gallenwege frei. Die portalen und pankreatischen Lymphknoten groß und von der Beschaffenheit derer an der Bifurkation. Milz ebenfalls, aber nicht so stark vergrößert, a. d. S. mit Trabekelzeichnung und unscharfen Einlagerungen wie bei der Leber beschrieben. Konsistenz eher fest. In der Schleimhaut des Magens diffus verteilt heller- und dunkelrote, nicht abwischbare Flecken. Lymphknoten des Mesenteriums klein und gelbweiß, ebenso die deutlichen, aber kaum vergrößerten des Retroperitoneums. Dünndarmschleimhaut unverändert, die des ganzen Dickdarms nach unten hin zunehmend mit mehr minder bis pfennigstückgroßen Blutungen mit den deutlich sich darin abhebenden grauweißen Lymphknötchen. Eine solche Blutung in der Appendix. Nieren gering vergrößert. Über die sonst glatte Oberfläche ragen je ein markstückgroßer roter Bezirk hervor, in dessen Zentrum ein grauweißer Bezirk. A. d. S. setzt sich das Ganze infarktartig nach dem Markkegel hin fort. Niere dabei extrem blaßweiß, die Schnittflächenzeichnung verwaschen. Im

Nierenbecken bds. ausgedehnte submucöse Blutungen, im re. zur Hälfte mit geronnenem Blut ausgegossen.

Knochenmark: weich und hellrot.

Diagnose: Lymphadenose mit leukaemischen Infiltraten in den inneren Lymphknoten, dem Thymus, der Leber und Milz. Haemorrhagische Diathese mit haemorrhagischen Erosionen des Magens. Ausgedehnte Blutungen in Magen und Dickdarm. Pleuraexsudat re. mit Atelektase der re. Lunge.

Mikroskopische Befunde.

Knochenmark (Wirbel): Der Markraum ist im ganzen ziemlich dicht erfüllt mit dicht beinanderliegenden Lymphocyten vom sog. kleinen Typ. Umschrieben geringe Auflockerung der Zellansammlung und Durchtränkung des Gewebes mit Plasma. Bei schwacher Vergrößerung liegen inmitten der Lymphocyten ziemlich zahlreiche Lücken etwa von der Größe einer Viertel Fettzelle. Bei starker Vergrößerung entpuppen sich diese Lücken als große blaßkernige Zellen (Reticulumzellen) mit unregelmäßig großen runden Vacuolen. In diesen Vacuolen liegen z. T. Kerntrümmer der alle Stadien des Zerfalls zeigenden Lymphocyten. Ganz vereinzelt finden sich auch einzelne Haemocytoblasten. Auffallend ist der meist recht geringe Gehalt an Erythrocyten.

Leber: Die Läppchenanordnung ist erhalten. Im Bereich der Glissonschen Räume finden sich ausgedehnte Lymphocytenanhäufungen, die kaum auf das Leberparenchym bzw. die Läppchen übergreifen. Die Zellen sind meist sog. kleine Lymphocyten, im Rand mittelgroße und auch große. Im Bereich der Infiltrate finden sich Reticulumzellen, jedoch ohne Kerntrümmerphagocytose, die Lymphocyten zeigen keine Zerfallserscheinungen.

Milz: Die Lymphocyten sind deutlich in zahlreichen, dicht beieinanderstehenden Knötchen angeordnet, dazwischen liegen schmale Pulpastränge. Bei den Lymphocyten handelt es sich ganz vorwiegend um sog. kleine. Die Reticulumzellen sind geschwollen, enthalten Vacuolen und in diesen Kerntrümmer.

Lymphknoten: Diffuse Durchsetzung von Rinde und Mark mit dicht liegenden Lymphocyten, vorwiegend sog. kleine. Die Sinus sind noch gut erhalten, aber keine Knötchen sind erkennbar. Gleichmäßig verteilt im Schnitt liegen zahlreiche Lücken, wie im Kn.M. beschrieben, die sich bei stärkerer Vergrößerung wiederum als vacuoläre Reticulumzellen mit Kerntrümmern entpuppen.

Mikrosk. Diagnose: Es handelt sich um eine Lymphadenose typischer Art, wobei als Besonderheit die große Hinfälligkeit der Lymphocyten im Kn.M. auffällt. Reste myeloischen Gewebes sind nirgends nachweisbar.

Beurteilung unter morphologischen Gesichtspunkten

Das **Knochenmark** zeigt eine so vollständig lymphadenoide Umwandlung, daß der Markraum bis auf zirkumskripte Stellen mit geringer Auflockerung derart mit wucherndem Gewebe erfüllt ist, daß die Lymphocyten eng aneinander gedrängt liegen. Zusammen mit den zwischengelagerten vacuolisierten Reticulumzellen ergibt sich das Bild, wie wir es oben als typisch für Ld. geschildert haben. Die mehr minder isolierte Knötchenbildung ist an keiner Stelle des Gesichtsfeldes nachweisbar, der Be-

fund entspricht also dem eines hochgradig fortgeschrittenen Stadiums. Der Qualität nach erweisen sich die wuchernden Zellen als sog. kleine Lymphocyten. Ein so monotones Markbild schließt das Vorhandensein normalen myeloischen Gewebes aus. Am ärgsten ist die Granulopoese betroffen, denn weder Myelocyten noch Metamyelocyten und Promyelocyten oder gar höhere Formen sind zu finden. Die Anwesenheit ganz vereinzelter Haemocytoblasten darf nicht als Zeichen noch intakter Zellbildung angesehen werden, wir sehen vielmehr darin einen besonderen Beweis für die hochgradige Insuffizienz der Granulopoese, die trotz vermutlich anfangs regenerativer Hyperplasie und sicher späterer degenerativ-hypoplastischer Linksverschiebung unter dem Druck fortschreitender Verdrängung durch das Wuchergewebe zu völligem Schwund kam. Auch die Erythropoese befindet sich in einem Zustand, der weder zur Aufrechterhaltung normaler Zellbildung, noch zur Erfüllung primitiver, mit dem Leben gerade noch vereinbarer Ansprüche des peripheren Blutes genügen kann. Es ist anzunehmen, daß auch der Megakaryocytenapparat in Mitleidenschaft gezogen ist, obwohl auch in normalen Fällen wechselnde Zahlen solcher Riesenzellen gefunden werden. Als spezielle Kn.M.-Diagnose ist hier die Bezeichnung **Verdrängungsmyelophthise mit hypoplastischer Linksverschiebung** uneingeschränkt am Platze.

Milz und **Lymphknoten** bieten den typischen Befund mehr minder stark verwischter Struktur, wieder handelt es sich bei den dichten Infiltraten überwiegend um sog. kleine Lymphocyten; ihre beim Lymphknoten noch als follikulär erkenntliche Anordnung läßt eine noch mindergradige leukaemische Umwandlung in diesem Organ annehmen, was auch der unterschiedlich starken Beteiligung des ubiquitären lymphatischen Gewebes bei Ld. entspricht. Auch im Stützgewebe, dessen Zellen z. T. geschwollen scheinen, wiederholt sich mit den vacuolisierten Reticulumzellen das Bild des Kn.M.; daß zumindest im erfaßten Endstadium unter dem alles verdrängenden Druck der lymphatischen Wucherung eine Metaplasie nicht vorhanden ist, zeigt das Fehlen jeglicher myeloischer Elemente in den betreffenden Organen. Auch in der **Leber** ist eine solche Umwandlung nicht nachweisbar, obwohl hier die Infiltration bei weitem nicht jenen Grad erreicht hat, sich vielmehr auf das periportale Gewebe beschränkt, weshalb auch die Läppchenzeichnung relativ gut erhalten ist, was jedoch ein durchaus üblicher Befund bei Ld. ist. Auch dieses Organ zeigt im Infiltratbereich Reticulumzellen, jedoch ohne Kerntrümmer, wie auch hier die Lymphocyten im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Organen keine Zerfalls-

neigung erkennen lassen. Gemeinsam ist also allen drei Befunden als das Wesentliche die mehr minder hochgradige, kleinlymphocytäre Infiltration ohne jede beweisbare Metaplasie bei z. T. fehlender, zum größeren Teil vorhandener Hinfälligkeit der Wucherzellen und gleichzeitig deutlicher Phagocytose der Sternzellen. Das Bestehen einer lymphatischen Systemaffektion glauben wir nun zu dem imponierenden Kn.M.-Befund als sicher nachgewiesen zu haben. Zum Überfluß sei noch im folgenden Kapitel, das die im Rahmen unseres Hauptthemas notwendige Gegenüberstellung klinischer und path.-anat. Ergebnisse bringt, die für vorliegenden Fall nicht ganz unwichtige Differentialdiagnose gegen der Ld. in mancher Hinsicht ähnelnde lymphatische Wucherungen morphologisch berührt.

III.

Bei makroanatomischer Autopsie erweist sich der klinisch im Röntgenbild und an den komprimierenden Folgeerscheinungen erkenntliche Mediastinaltumor als überall bindegewebig gut abgegrenzte, breite und dicke Geschwulst im Bereich des Thymus mit den gleichen leukaemischen Infiltraten, die sich in inneren Lymphknoten, in der verschieden stark vergrößerten Milz und Leber finden. Ob bei Ld. der Thymus an der Wucherung selbst aktiv beteiligt ist oder ob die Hyperplasie trotz Persistenz des Organs im kindlichen Alter allein von mediastinalen Lymphknoten ausgeht, wird bisher noch unentschieden in der Literatur erörtert; eine histologische Untersuchung des Thymus ist in unserem Fall nicht erfolgt. Die seinerzeit in der Klinik diskutierte und sich in erster Linie auf eine nach der Probeexzision gestellte Gewebsdiagnose stützende Vermutung eines Lymphsarkoms ist nach dem Gesamtbefund der Obduktion nicht mehr vertretbar. Sicherlich mag bei der relativen Seltenheit beider Erkrankungen und der größeren Häufigkeit echter Tumoren bei Musterung eines nur kleinen Ausschnittes aus dem lymphatischen System ein diagnostischer Irrtum unterlaufen können, in sehr seltenen kindlichen Ld.-Fällen gerade mit Mediastinaltumor kann auch gelegentlich bei der Obduktion trotz nachgewiesener Systemhyperplasie die lokal beschränkte Sarkomdiagnose zutreffen (cf. *Willi*, Fall VII); hier fehlen jedoch alle Zeichen der dem echten Tumor eigenen aggressiven Tendenz. Nachdem der Beweis für eine von Anfang an generalisierte leukaemische Systemaffektion erbracht ist, erübrigt sich hier eine besondere Diskussion der heute wohl allgemein als irrig erkannten Auffassung von *Sternberg* und seiner vor Jahrzehnten beschriebenen „Leukosarkomatose", zumal seine Lehre von der haematogenen Me-

tastasierung mit dem absolut sicheren Nachweis eines nicht multiplen Primärherdes steht und fällt. Bisher konnten aber stets nur systemaffektive Wucherungen nachgewiesen werden, was die Zugehörigkeit solcher Fälle zur Ld. charakterisiert. Allein das Lymphosarkom und die multiplen Myelome rechtfertigen nach bisherigem Wissensstande als Leukoblastome eine Sonderstellung außerhalb der Leukosen. Es sei jedoch daran erinnert, daß die gegenwärtig wieder mächtig an Boden gewinnende und viel vertretene „Tumor"-Hypothese bei anerkannter Systemaffektion für Ld. den Einschluß gewisser Grundgedanken von *Sternberg* sehr gut möglich macht. In der neuesten Zusammenfassung der Ergebnisse der Leukoseforschung bezeichnet *Engelbreth-Holm* es sogar schon für entschieden, daß die Leukosen als Geschwülste aufzufassen sind und begründet ihre besonderen Züge gegenüber anderen Geschwülsten mit den besonderen Eigentümlichkeiten des haemotopoetischen Gewebes. Diese Eigentümlichkeiten ließen sie nicht mit den echten malignen Tumoren im morphologischen Sinne analogisieren, andererseits hindere aber wieder die absolute klinische Bösartigkeit an ihrer einfachen Zuordnung zu den bekannten path.-anatomisch gutartigen Geschwülsten. Der Lösung der sich nun ergebenden Frage, warum z. B. die Ld. als systematisierte und vielleicht morphologisch benigne Geschwulstbildung in dem so lebenswichtigen Blutbildungsapparat dem Organismus so schnell und sicher zum Verhängnis wird, dürften die Ergebnisse vorliegender Untersuchung in bescheidenem Maße zugute kommen.

Im weiteren Verfolg des Vergleiches der path.-anat. Befunde und unserer klinischen Erkenntnisse rückt wieder die Beurteilung der Myelopoese in den Vordergrund. Hinsichtlich ihrer granulopoetischen Teilfunktion scheint zunächst eine Übereinstimmung von Blut- und Markbild nicht zu erzielen sein. Wir haben jedoch schon oben die Annahme ausgesprochen, daß die nach den letzten Blutstaten nicht so abnorm tief scheinenden absoluten Granulocytenwerte nur über die Wirklichkeit hinwegtäuschen, da es sich dort wohl um im Zuge des anhaltenden Schubes fortdauernd bis zum Tode ausgeschwemmte Zellen des nun ebenfalls verdrängten Restgewebes und damit im peripheren Blut um eine letzte Ansammlung von Granulocyten vor völligem Versiegen der das Blut speisenden Quelle im Kn.M. handelt. Klar bestätigt finden wir im Markbild, was wir früher über die Erythropoese an Hand der peripheren Blutkurve sagten, sie ist verdrängt und erschöpft; wenn auch Klarheit darüber fehlt, weshalb die rote Blutbildung im Gegensatz zur weißen so offensichtlich unabhängig vom leukaemischen Schub

zum Schwinden kommt — das regenerativ-hyperplastische Vermögen mag vielleicht bei der Erythropoese zum kompensatorischen Ausgleich weitgehender Stammgewebsverluste unter besonderen Umständen höher entwickelt sein —, so glauben wir doch aus dem Vorhandensein einer ganzen Anzahl reifer roter Blutkörperchen im Kn.M. eine Bestätigung für das nicht sturzartige, sondern relativ gleichmäßige Absinken der Zellen im klinischen Blutbild sehen zu können. Daß terminal jedoch eine völlige Insuffizienz auch der Erythropoese eingetreten ist, beweist das völlige Fehlen unreifer Vorstufen im Kn.M. Auch der lymphocytäre Blutbildtyp wird durch den Markbefund vollauf bestätigt. Da dort trotz eifrigen Suchens keine pathologische Form gefunden werden kann, werden die vorübergehend in der Blutkurve vermerkten Lymphoblasten wohl nicht aus dem Kn.M. gestammt haben. Sicher ist jedoch, daß die Wucherzellen selbst hauptsächlich der sog. kleinen Formation angehören.

Fall 2.

I.

Dieter H., I.-Nr. 1208/38, $2^{9}/_{12}$ Jahre alt.

Eltern gesund, ein gesunder Bruder von 14 Monaten. Familienanamnese ohne Anhaltspunkte für Blutkrankheiten.

Eigenanamnese: Erstes Kind bei normaler Geburt, ausgetragen; wenig gestillt. Allgemeine Entwicklung sehr spät. Als Säugling Impetigo, sonst immer gesund gewesen; keine Infektionskrankheiten.

Beginn jetziger Erkrankung Anfang Oktober 1938 mit Blässe und Schmerzen im re. Knie, darauf auch im li.; zunehmende Behinderung im Laufen bis zur Geh- und Stehunfähigkeit. Appetitlosigkeit mit gelegentlich erhöhter Temperatur. Am 20. X. orthopädische Untersuchung: keine Kontraktur, keine Reflexstörungen, keine Atrophie, Pupillen o. B.; Wirbelsäule beliebig weit zu lordosieren und kyphosieren, im Rö.-Bild in sagittaler und frontaler Achse keine nachweisliche Veränderung. Unter Rachitisverdacht Höhensonnenbestrahlung und reichliche Gaben von Vit. C und D. Trotz Behandlung Zunahme der Beschwerden und Blässe. Bisher keine Blutuntersuchung.

Erster klinischer Aufnahmebefund am 12. XII. 1938: Schwerkranker, äußerst blasser, dem Alter entsprechend entwickelter Knabe in gutem E.Z. Im Gesicht eigentümlich gelblicher Ton. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr blaß. Temperatur 37,1°.

Am Hals bds. leichte Schwellungen. Geringe Hautblutung am Kinn, wohl durch Schlag oder Sturz bedingt. Zunge frei, Rachen sehr blaß, Tonsillen o. B., Nase und Ohren klinisch frei. Thorax normal konfiguriert, Lungengrenzen normal verschieblich, normales Atemgeräusch, keine R.G. Herz perkutorisch nicht vergrößert, Aktion regelmäßig beschleunigt, Töne rein. Abdomen etwas kugelig, aber leicht eindrückbar. Milz handbreit unterhalb des Rippenbogens zu fühlen, Leber überragt den Rippenrand um etwa 4 Querfinger. In den Leistenbeugen keine Schwellungen. An den Extremitäten keine Exantheme, keine Ödeme. Am li. Ellenbogen

ein zweimarkstückgroßer Blutungsherd, an den Beinen diffuse Petechien. Kind läuft nicht allein, bei Unterstützung Auftreten auf den re. Fuß schmerzhaft, beim Stehen li. Bein weniger belastet. Pes plano valgus. Reflexe o. B. — Im Urin Albumen und Zucker Ø, Ubg. nicht vermehrt, Sediment o. B. Normaler Stuhlbefund.

Blutbild: Hb. 32%, Rote 1,42 M., Weiße 2000, davon Segmentierte 1%, Lymphocyten 99%; F.I. 1,14. Blutplättchen 74 400. — Blutungszeit mehr als 12 Min., Gerinnungszeit 5,5 Min., Retraktion der ersten Tropfen nach 15 Std.

Verlauf bis Entlassung am 8. II. 1939: Abgesehen von kleinen Rückschlägen zunehmende subjektive, z. T. auch objektive Besserung. Blutkultur bleibt steril. A.T. 1 : 1000 Ø. Milzvergrößerung nimmt zunächst zu, geht aber wieder zurück, Leberstand bis zuletzt kaum verändert. Temperatur-Maximalwerte schwanken bis Beginn sechster Woche zwischen 38° und 39°. Therapie: Bluttransfusionen, Nucleotrat, Ferronovin. Blut s. Kurve.

2. I. Milz zwei Querfinger unter dem Rippenbogen, Leber am Rippenrand; Kind fühlt sich wohl.

12. I. Rachen leicht gerötet. Trotz hoher Temperaturen Kranker ziemlich munter, zu Neckereien aufgelegt.

30. I. Blutplättchen 800 000. Abdominalbefund wenig verändert, Milz aber zurückgegangen. Bei Laufversuchen noch Unsicherheit.

6. II. Kind läuft wieder frei, sehr munter. Normale Temperaturen.

Blutbild: Hb. 72%, Rote 4,7 M., Weiße 5000, davon Segmentierte 29%, Stabkernige 2%, Jugendliche 2%, Eosinophile 1%, Lymphocyten 66%; F.I. 0,77.

Zwischenanamnese: Bald nach Entlassung wieder die gleichen Beschwerden wie vor erster Aufnahme; sehr schlechtes Laufen, Schmerzen in den Beinen, Blutflecken am Körper, des Nachts schmerzliches Stöhnen.

Zweiter klinischer Aufnahmebefund am 3. III. 1939: Kind in schwerkrankem Zustande mit sehr starker Blässe. Temperatur 37,9°.

Harte Milz gut über 3 Querfinger tastbar, Leber 1½ Querfinger über dem Rippenrand. Schwellungen am Hals, im Kieferwinkel, in den Axillen und Leistenbeugen. An beiden Unterschenkeln punktförmige, auch einige großfleckige Blutungsherde, Conjunctivalblutungen re. Rumpel-Leede ++. Urin und Stuhl o. B.

Blutbild: Hb. 35%, Rote 1,34 M., Weiße 1800, davon Segmentierte 4%, Stabkernige 1%, Jugendliche 2%, Lymphocyten 93%; F.I. 1,38.

Verlauf bis Exitus am 11. III. 1938: Zunehmende allgemeine Verschlechterung unter Fieberanstieg bis 40,8°. Fast täglich Bluttransfusionen, Nucleotrat.

7./8. III. Immer stärkere Schwellung im Kieferwinkel, besonders re. Backe geschwollen. Im Sediment vereinzelt Leukocyten.

9./10. III. Halsschwellung re. wesentlich zurückgegangen. Kind apathisch, sehr matt und blaß.

11. III. Knabe in moribundem Zustand, zeitweise sehr unruhig. Reichlich neue Blutungsherde. Lymphknotengegenden weich und eingeschmolzen. Temperaturabfall von etwa 40° auf 38,5°. Der Tod tritt nachmittags ein.

Gesamte Krankheitsdauer: etwa 5 Monate.

Zusammenfassung der klinischen Daten: Der bisher stets gesund gewesene, knapp 3jährige Knabe erkrankt akut mit Schmerzen

in beiden Knien, kann bald weder gehen noch stehen. Blässe, Appetitlosigkeit und leichtes Fieber treten hinzu. Ohne Blutkontrolle außerhalb der Klinik Höhensonnenbestrahlung und Vitaminbehandlung wegen Rachitisverdacht, trotzdem keine Besserung, dagegen weiter zunehmende Anaemie. Klinikaufnahme des schwerkranken Kindes erst zwei Monate nach Krankheitsbeginn. Wesentlicher Befund: Petechien und Sugillationen an den Extremitäten, leichte Schwellungen am Hals bds., Leber vergrößert, sehr deutlich palpabler Milztumor. Verzögerte Blutungszeit, Gerinnungszeit annähernd normal bei vorhandener Retraktion; Blutplättchen stark vermindert. Im Blutbild relative Lymphocytose bei absoluter Lymphopenie, hochgradige Verminderung der Roten und Gesamtleukocyten mit nur 200 Segmentierten; Hb. stark vermindert, F.I. erhöht. Unter symptomatischer Therapie blüht das Kind wieder auf, kann nach fast zweimonatigem Klinikaufenthalt mit auch wesentlich gebessertem Blutbild und ebenso gebessertem Abdominalbefund entlassen werden. Wiederaufnahme knapp 4 Wochen später mit gleichen, aber wesentlich erschwerten Befunden, vor allem Blässe und Milztumor. Im Blutbild wieder hochgradige Erythropenie und Leukopenie, 93% Lymphocyten, nur 126 Granulierte im Kubikmillimeter. Trotz aller früher bewährten therapeutischen Gegenmaßnahmen stirbt das Kind 11 Tage später, nachdem sich erhöhte Blutungsbereitschaft eingestellt hat. Die roten Blutkörperchen zeigen im letzten Blutbild mit 0,67 M. ihren jemals während der Krankheit erreichten tiefsten Wert.

Differentialdiagnose nach Krankheitszeichen

Die Ld.-Gruppe mit Anaemie als Hauptsymptom stellt die differentialdiagnostisch schwierigsten und medizinisch interessantesten Fälle. *Willi* kann dazu 23% aus seinen eigenen Beobachtungen rechnen und hält diesen Typ für allgemein häufiger als es nach dem übrigen Schrifttum scheint, weil eben die rechte Diagnose klinisch mitunter sehr schwer zu stellen ist. Auch in unserem Falle denkt man zunächst nicht an eine Leukose, da die hochgradige Blässe zusammen mit hämorrhagischer Diathese den Abdominalbefund und die Halsschwellungen als minder bedeutsam erscheinen läßt. Der Gedanke an eine sogenannte „aplastische Anaemie" (*Ehrlich*), die als „aregeneratorische Anaemie" (*Schlecht*), „Aleukia haemorrhagica", „maligne Thrombopenie" bzw. „Panmyelophthise" (*E. Frank*) wiederholt auch als im Kindesalter vorkommend beschrieben ist, liegt bei Berücksichtigung der klinischen Symptome während der ersten Beobachtungswochen durchaus nahe (cf. *Biegler* u. *Brennemann, Kleinschmidt, Spak, Ullrich* u. a.). Wie irreführend in solchen Fällen der Blutbefund, hier vor allem bis zu Entlassung wirkt, zumal länger dauernde Remissionen bei der sogenannten aplastischen Anaemie nicht ungewöhnlich sind, wird unten besprochen werden. Die auch bei dieser Krankheit rasch zunehmende Blässe hat zwar meist einen Stich ins Gelbliche, entbehrt jedoch nach *E. Frank* des eigentümlichen ikterischen oder subikterischen Kolorits, welch letzteres in unserem Fall unzweifelhaft vorhanden war. Stets fehlen bei der sogenannten aplastischen Anaemie

die im Kindesalter für Leukaemie wesentlichen Symptome wie Größenveränderung von Leber, Lymphknoten und meist der Milz, die in vorliegendem Falle offensichtlich sind. Es fragt sich jedoch, wie weit dieselben allein zur sicheren Leukaemiediagnose berechtigen, während auf der anderen Seite die so schnell zum Stillstand gekommenen, gar nicht beträchtlichen und lediglich äußeren Blutungen — für die andere Krankheit ist die Beteiligung von Mund- und Nasenschleimhaut mit Nekrosebereitschaft typisch — die Gegendiagnose nicht gerade zu stützen vermögen. Man könnte auch die anamnestisch gesicherten, das Leiden spontan einleitenden Gelenk- und Knochenschmerzen zur Diagnose Ld. heranziehen, die ein bei Erwachsenen häufiges und bei Kindern nicht seltenes Frühsymptom darstellen.[1]) Beachtung verdient unseres Erachtens auch der Fieberverlauf, der in seiner manchmal septisch intermittierenden Form den diesbezüglichen Angaben von *Willi* ähnelt; die relativ hohen Gipfel treten jedoch in einer nur wenig charakteristischen Beziehung zu den Höhepunkten der Gesamtleukocytenkurve auf. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die klinischen Krankheitszeichen der lymphatischen Systemhyperplasie, unterstützt durch Anamnese und allgemeinen Verlauf die Diagnose Ld. möglich machen. Wir werden bei Besprechung der path.-anat. Befunde zu Fall 5, der gerade umgekehrt als autoptisch verifizierte Myelophthise klinisch für eine Ld. gehalten werden konnte, die auch hier aufgetretenen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten unter morphologischen Gesichtspunkten eingehend hervorheben müssen.

An dieser Stelle sei gesagt, daß wir in vorliegender Arbeit den anatomischen Begriff „Myelophthise" keineswegs als in Antithese zu dem klinisch-symptomatischen der „aplastischen Anaemie" stehend aufgefaßt wissen wollen. Lediglich mit dem Grund einer von vornherein klaren Vorstellung über die hinsichtlich der postmortalen Kn.M.-Befunde zwischen Ld. und Myelophthise bestehenden morphologischen Berührungspunkte wird hier die anatomische Bezeichnung bevorzugt. Bei der Dehnbarkeit des Begriffes „aplastische Anaemie" wie manches ähnlichen im klinischen Sprachgebrauch nämlich, der eine Deutung im engeren und weiteren Sinne mit immer neuen Einschränkungen zuläßt, ist derselbe zur Verwendung im Rahmen exakter Erörterungen, weil leicht mißverständlich, ungeeignet. Daß von

[1]) *Willi* erwähnt 4 eigene kindliche Fälle und 2 aus dem Schrifttum, bei denen ein Unfall mit ossalen Beschwerden den klassischen Krankheitszeichen vorangegangen war; auch in unserem folgenden Fall 3 finden sich in der Anamnese Knochenschmerzen. Ob solchen Beschwerden ätiologische Bedeutung beigemessen werden darf, ist ungeklärt.

einer Verständigung vor allem der Kliniker über diesen Begriff noch lange nicht die Rede sein kann, zeigt erst wieder *Schulten* in seinem neuen haematologischen Lehrbuch.

Die Blutbefunde und ihre Symptomatologie

Die Zahlen der **Gesamtleukocyten** zeigen in der Kurve 3 Höhepunkte, erst der letzte ante exitum könnte als subleukaemischer Wert angesprochen werden. Der Gesamtverlauf ist also keineswegs leukaemisch, an welche Möglichkeit bei begründetem Leukaemieverdacht stets gedacht werden muß, da nach der Literatur etwa zwei Drittel aller kindlichen Fälle ähnlich verlaufen oder ohne den überzeugenden Blutbefund in die Klinik aufgenommen werden. Auffällig ist, daß über fast 2 Monate eine deutliche Leukopenie andauert mit dem abnorm tiefsten Wert von 1600 Zellen im Kubikmillimeter; ähnlich bei der zweiten Aufnahme. Eine leichte Erholung ist dort zu erkennen, wo die Blutkontrolle in regelmäßig kürzeren Abständen erfolgt ist. Fraglich ist eine Besserung nur für die Zeitspanne zwischen dem 23. und 31. XII.; dort erhebt sich auch die Frage nach der Wirkung der Bluttransfusionen auf das weiße Bild, die wir entsprechend dem beim vorangegangenen Fall Gesagten nicht annehmen. Da nach der genannten Zeit bald wieder ein Leukocytensturz sichtbar ist, können wir den vorausgehenden Anstieg nicht als Versuch einer Stabilisierung auf normaleren Werten ansehen. Günstiger ist wohl die Entwicklung zwischen dem 10. und 13. I. zu bewerten, die sofort anschließend in eine nicht nur das ganze Blutbild, sondern auch die klinischen Gemeinsymptome erheblich bessernde Erholung übergeht; deshalb liegt auch keine Veranlassung vor, die letzte kleine Schwankung vor Entlassung schon als Ankündigung des Rückfalls aufzufassen. Wir wissen nicht, wann das außerhalb der Klinik erfolgte Recidiv eingesetzt hat, auch aus der Kurve ist darüber wenig zu ersehen. Erfahrungsgemäß verschlechtert sich die Prognose mit dem mehr minder steilen Anstieg der weißen Blutzellen; ob der Tod selbst während eines wieder folgenden Absturzes oder noch weiteren Anstiegs der Leukocyten erfolgt ist, darüber können nur Vermutungen angestellt werden. Wir selbst wollen bei dem nichtleukaemischen Verlauf letzte Möglichkeit nicht ausschließen, nach der Literatur wird jedoch der erstgenannte Modus zu den häufigsten gezählt. Man sollte deshalb im Terminalstadium möglichst häufig, zuletzt präagonal genaue Blutbefunde erheben, da die Zusammenstellung solcher Ergebnisse eine Erweiterung der durch unsere vorliegende Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse erwarten läßt. Hervorzuheben ist noch das für Ld. wenig

charakteristische, beharrliche Andauern der Leukopenie auch während der Erholung des weißen Differentialbildes. *Willi* spricht in solchen Fällen von symptomatischer Aleukie. Wir verweisen hier auf unseren Vergleichsfall 5, der die Berührungspunkte zwischen Ld. und anderen Kn.M.-Insuffizienzen deutlich erkennen läßt.

Das qualitative Verhalten der oxydasenegativen **lymphatischen Zellen** ist für Ld. wenig charakteristisch, wenn man das Auftreten pathologischer Formen während mindestens eines schwereren Schubes erwartet. Der Blutbildtyp ist hier ausgesprochen lymphocytär. Auf die Erhöhung der relativen Lymphocytensätze allein hin die Diagnose zu stellen, widerspräche der pädiatrischen Erfahrung, da außer bei Drüsenfieber, Exanthema subitum, Pertussis, Rubeolen, grippalen Infekten und fast bei allen postinfektiösen Zuständen Lymphocytosen bis über 80% nicht allzu selten sind. Hierzu gehört zweifellos auch die später zu besprechende lymphocytäre Reaktion, wie sie bei mancher toxischen Aleukie (Myelophthise) auftreten kann, und die hier eine klinische Trennung der Krankheitsbegriffe nur noch erschwert. Auf jeden Fall wird an diesem Beispiel besonders deutlich, daß das lymphatische Blutbild bei klinisch auch sonst wenig klarer Ld. die richtige Diagnose zur absoluten Unmöglichkeit machen kann, vor allem, wenn man sich eng an die auf Erwachsenenverhältnisse zugeschnittene Vorschrift von *Nägeli* hält, nach welcher sogar der relative Lymphocytensatz als „für die Diagnose in erster Linie brauchbar" bezeichnet wird. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich in unserem Fall um die in der Einleitung näher bezeichnete Sonderform der „phthisischen Phase" bei Ld. handelt, was aber erst der mikroskopische Kn.M.-Befund entscheiden kann; danach wäre ein relativ lymphocytenarmes Markbild zu erwarten. Daneben dürfen jedoch auch keine oder fast keine myeloischen Gewebsreste gefunden werden, was wieder aus dem Verhalten der **myeloischen Zellen** schon im klinischen Blutbild ersichtlich sein müßte.

Ein Blick auf die Kurve der **Granulocyten** zeigt bis auf die ersten 12 Tage und das spätere Erholungsstadium einen der der Gesamtleukocytenkurve ähnlichen Verlauf. Während der ersten Zeit beeindrucken die tiefen absoluten Werte vornehmlich der Neutrophilen, weshalb zunächst in Zusammenhang mit der schweren Leukopenie und relativen Lymphocytose von stets über 90% der Gedanke an Agranulocytose erwogen werden muß. Jedoch ist weder die Granulopoese isoliert betroffen, noch empfindlicher geschädigt als die übrigen Teilfunktionen des Kn.M., vor allem nicht mehr als die Erythropoese; auch ver-

ändert sich das qualitative weiße Blutbild nach kurzer Zeit so stark, daß mindestens eine Reifeneigung nicht abgestritten werden kann. Wir erinnern uns hier eines allerdings ohne nähere klinische Daten, aber path.-anat. sichergestellten Erwachsenenfalles von lymphatischer Leukaemie bei *Oppikofer*, der eine ähnliche symptomatische Agranulocytose aufweist. Der wiederum sehr tiefe Wert der Neutrophilen am 5. 1. ist ganz klar an den Sturz der Gesamtleukocyten gebunden, mit deren Erholung sich auch das weiße Differentialbild schlagartig bessert. Ominös ist erst der am 3. III. jemals erreichte Tiefstpunkt der Granulocytenkurve als Folge des nun im Gange befindlichen tödlichen Schubes zu deuten, zu dem auch der prämortale Anstieg gehört. Auch nach diesem Fall und noch viel überzeugender als beim vorigen ist die Granulopoese als schwerstens geschädigt erkenntlich und ein dementsprechend histologischer Markbefund zu erwarten. Erwähnt sei noch, daß aus dem unter den klinischen Daten angeführten letzten Blutstatus eine Linksverschiebung hervorgeht; ob dieselbe noch als regeneratorisch oder schon als degenerativ aufzufassen ist, läßt sich bei einiger Überlegung und in Anlehnung an Fall 1 als sehr wahrscheinlich im letzteren Sinne annehmen.

Aus den sehr stark erniedrigten Werten der **Erythrocyten** während der ersten Zeit geht nun zusammen mit dem bisher Festgestellten überaus deutlich hervor, wie berechtigt in diesem Falle die Annahme eines Daniederliegens der gesamten Markfunktion schon während dieses Zeitabschnittes ist. Die drei letzten superponierten Wellenberge in der Kurve scheinen mit den Transfusionswirkungen in Zusammenhang zu stehen; die langsame Aufwärtsbewegung zwischen den zweiten und dritten Transfusionen erfolgt aber offenbar größtenteils spontan. Ob der zeitliche Zusammenfall der zweiten Kurvenerhebung mit dem vorhin schon als spontan erkannten Leukocytenanstieg das Ergebnis einer rein zufälligen Kreuzung von Transfusionsfolge und Schub darstellt, ist unklar; überhaupt darf nach der Literatur bei Ld. im Gegensatz zur Myelose von Blutübertragungen auch unter scheinbar günstigsten Umständen eine unfehlbare Wirkung auf das Blutbild niemals erwartet werden. Daß die letzten Transfusionen vor dem Tode auch das sonst am ehesten noch ansprechende rote Bild wie das gesamte subjektive Befinden unbeeinflußt läßt, macht es sehr wahrscheinlich, daß im Terminalstadium die Schädigung der Erythropoese völlig unreparabel geworden ist. Nachdem sie offensichtlich im Laufe des letalen Schubes zusammengebrochen ist, kann der postmortale Kn.M.-Befund nur dementsprechend ausfallen.

Eine Zusammenstellung unserer Ergebnisse über die Myelopoese ergibt mit Sicherheit, daß von Anfang an mindestens eine Bildungsstörung für die weißen Zellen Platz gegriffen hat. Daß schon zu Beginn eine starke Verdrängung der permanenten Blutbildungsstätten vorliegt, ist unwahrscheinlich; die länger dauernde Spontanremission müßte dann auf regelrechten Stillstand der Wucherung zurückgeführt werden, was aber dem Wesen der Ld. völlig widerspricht, ferner auf sehr stürmische regeneratorische Vorgänge im verbliebenen myeloischen Restgewebe, was ebenfalls ausgeschlossen ist, da im Falle schon sehr ausgedehnter Gewebsverluste das vielleicht einmal früher durch regeneratorische Hyperplasie geschaffene Gleichgewicht so unwiederbringlich zuungunsten der Erythropoese und Granulopoese gestört sein muß, daß dann die hier sichtbare Spontanremission niemals zustande gekommen wäre. Die erste deutliche Granulopenie und Erythropenie kann also nur als vorübergehende durch Schock bedingte Reifungsstörung, aber wohl kaum als mechanische Ausschwemmungsbehinderung erklärt werden. Grundsätzlich anders liegt es jedoch im Finalstadium; zu dieser Zeit ist nämlich die Verdrängung so hochgradig fortgeschritten, daß nun eine auf ganz anderen Voraussetzungen basierende Erythropenie und Granulopenie als direkte Verdrängungsfolge im peripheren Blutbild imponiert, weshalb hier die Annahme einer Reifungsstörung oder Ausschwemmungshemmung völlig abwegig ist. Auch bei finaler Betrachtung des Problems ist unsere Erklärung verständlich, da der Organismus in solcher Notlage keine Veranlassung hat, der Auswanderung noch verfügbarer myeloischer Zellen ins periphere Blut den Weg zu versperren.

II.

Aus dem Sektionsbericht H.-Nr. 438/8

Kopfhöhle und Halsorgane aus äußeren Gründen nicht seziert.

Brusthöhle: Beide Lungen frei in den Pleurahöhlen. In allen Teilen guter Luftgehalt. Lymphknoten der Lunge und des Mediastinums unverändert. Herz in seiner Größe entsprechend der Leichenfaust, Höhlen entsprechend weit, Wandschicht unverändert.

Bauchhöhle: Alle Organe hochgradig faul. Leber mit glatter Oberfläche, gelbbraune Farbe. A. d. S. entsteht eine Zeichnung durch zahlreiche, ziemlich gleichmäßig verteilte, etwa stecknadelkopfgroße gelbe Verfärbungen des Lebergewebes. Gallenwege und Pankreas frei. Auf der Magenschleimhaut stehen vereinzelt stecknadelkopfgroße, nicht abwischbare Punkte. Im Dickdarm treten die Follikel sehr deutlich hervor, die Schleimhaut hat einen grauschwärzlichen Hauch. Die Milz ist ca. auf das Zehnfache vergrößert. Farbe dunkelblau-schwarzrot. Keine Zeichnung a. d. S., Konsistenz wegen Fäulnis nicht zu beurteilen. Beide Nieren hellbraun bis weißgrau, hochgradig faul.

Diagnose: Lymphadenose, Milztumor von 400 g, Lebervergrößerung mit leukaemischen Infiltraten, punktförmige Blutungen im Magen, Anaemie und hochgradige Fäulnis aller Organe.

Mikroskopische Befunde.

Knochenmark (Wirbel): Der Markraum ist im ganzen locker mit Lymphocyten gefüllt, nur um Arterien ist die Anordnung dichter. Die Lymphocyten befinden sich in einer mit Eosin sich rot anfärbenden, plasmatischen Flüssigkeit mit spärlichen Fibrinfäden. Das Reticulum ist locker und die Fasern sind nur ganz blaß mit Anilinblau angefärbt; die Reticulumzellen sind mittelgroß, zum Teil mit mehreren Vacuolen im Plasma, in denen vereinzelte Kerntrümmer liegen. Die Lymphocyten haben alle die Größe der sogenannten kleinen und zeigen ausgedehnt blasige Aussprossung des Kernes bis zur völligen Auflösung der Kerne und damit der Zellen. In der Umgebung, also im Bereich der dichten Lymphocytenansammlungen ist dieser Auflösungsprozeß relativ gering. Myeloisches Gewebe ist nicht mehr vorhanden.

Leber: Der Läppchenaufbau ist durch autolytische Veränderungen der Leberzellen undeutlich. Im Bereich der Glissonschen Räume finden sich ziemlich scharf umschriebene und nur mit ganz wenigen Zellen auf das Läppchen übergreifend Lymphocytenansammlungen. Die Lymphocyten sind sog. kleine. Im Bereich dieser Infiltrate liegen ganz vereinzelte segmentkernige Leukocyten. Wenige Reticulumzellen sind vacuolig geschwollen. Die Sternzellen sind unverändert.

Milz: Deutlich ausgebildete, sehr zahlreiche Anordnungen von Lymphocyten um Arterien in Form von Follikeln. Die Reticulumzellen der Follikel sind zum Teil groß durch Vacuolen. Es finden sich auch ganz vereinzelt große Lymphocyten. Eine besondere Neigung zum Zerfall der Lymphocyten besteht nicht. Reaktionszentren sind nicht ausgebildet. Die Pulpa ist mächtig blutüberfüllt und ihre Struktur auch im Azanpräparat nicht mehr zu erkennen. In dieser hyperaemischen Pulpa liegen verstreut, aber im ganzen doch ziemlich zahlreich Lymphocyten und etwa in gleicher Zahl segmentkernige Leukocyten. Eigentliche Milzzellen sind kaum zu finden, die Pulpa sieht also eher aus wie ein Schnitt durch ein leukaemisches Blutkoagl.

Niere: In der Umgebung der großen Arterien der Rindenmarkgrenze liegen innerhalb und gering auch außerhalb der Kapillaren Lymphocytenansammlungen sog. kleiner Art ohne jede besondere Anordnung.

Lymphknoten: Die Lymphknotenstruktur ist gut erhalten, in der Rinde finden sich sehr zahlreiche deutliche Follikel mit Reaktionszentren. Das Mark ist durchfurcht von ebenfalls sehr zahlreichen weiten Sinus mit mäßigem Gehalt an Lymphocyten und freien Sinusendothelien. Das eigentliche Markgewebe besteht aus locker angeordneten Lymphocyten.

Dünndarm: In der Schleimhaut liegen sehr große Lymphfollikel, die zum Teil deutlich ausgeprägte Reaktionszentren zeigen.

Mikrosk. Diagnose: Es handelt sich um eine typische Lymphadenose. Das Kn.M. enthält keine myeloischen Reste mehr und ist jetzt als zellarmes, einst zellreiches Ld.-Mark aufzufassen. Die untersuchten Lymphknoten sind nicht miterkrankt.

Beurteilung unter morphologischen Gesichtspunkten.

In auffallendem Gegensatz zu Fall 1 repräsentiert sich hier das Knochenmark als relativ lymphocytenarm; man kann sogar

bei alleiniger Berücksichtigung der lymphatischen Elemente an ein Frühstadium der Ld. denken, da sich allein periarteriell dichtere Anordnung dieser Zellen finden, in ihrer Lokalisierung also ganz ähnlich dem initialen Knötchenstadium. Und doch handelt es sich um ein Schulbeispiel fortgeschrittenster Durchwucherung des Markraumes, denn keinerlei Anhaltspunkte für Myelopoese sind vorhanden; vielmehr zeigt das weitmaschige und locker, höchstens mit einigen sog. kleinen Lymphocyten gefüllte Reticulum, daß das dort ursprüngliche granulopoetische und erythropoetische Gewebe vollständig verdrängt worden ist. In diesem Fall ist die Hinfälligkeit der Lymphocyten ziemlich groß, erkenntlich an der sicher zum Teil postmortalen sog. Knospung der Kerne; die Eindringlichkeit dieses Befundes eines von allen Zellen mehr minder entvölkerten Markraumes wird dadurch jedoch nicht beeinträchtigt. Auch hier lautet die spezielle Kn.M.-Diagnose **Verdrängungsmyelophthise;** der Begriff des Schwundes darf hier sogar auch auf das eigentlich wuchernde lymphatische Gewebe ausgedehnt werden, die zusätzliche Bezeichnung **„phthisiche Phase"** ist also gerechtfertigt.

Der **Lymphknoten** hat seine Zeichnung im wesentlichen behalten und läßt typische Infiltration kaum erkennen, weshalb er oben als nicht miterkrankt bezeichnet worden ist; die Füllung der gegen den Hilus ziehenden Sinus mit Lymphocyten ist jedoch als schwaches Zeichen für ein Mitbefallensein dieses Organs zu werten, da dieselbe eine bestehende Neigung zur charakteristischen leukaemischen Obliteration wiedergibt. Der Aufbau der **Milz** ist bei fehlenden Reaktionszentren keineswegs mehr so gut zu erkennen; sie ist ganz deutlich infiltriert, daneben aber auch hyperaemisch. Ob die in der Pulpa vorhandenen Segmentierten aus dem Blutstrom stammen oder an Ort und Stelle entstanden sind, läßt sich bei der Blutüberfüllung nicht sicher sagen; erstere Annahme liegt vielleicht näher, da sich im Falle myeloischer Metaplasie bei solcher Anzahl reifer Zellen mindestens auch einige Myelocyten hätten finden lassen müssen. Die **Leber** zeigt im Infiltratbereich des periportalen Gewebes ebenfalls, aber nur ganz vereinzelte segmentierte Leukocyten, die wohl auch keine myeloische Metaplasie anzeigen, da sich dieselbe höchstens intraacinös entwickelt und nur selten zusätzliche periadventielle Streifen erkennen läßt (*Nägeli*). Die zirkumskripte lymphomartige Anordnung der Wucherzellen entspricht wieder den üblichen Beobachtungen auch an fortgeschrittensten Fällen, wo nur sehr selten eine auf das Läppchenparenchym übergreifende Durchsetzung zu finden ist, weshalb auch völlige Verwischung der Leberstruktur extrem selten ist. Die Schwellung der Fol-

likel im **Dünndarm** ist wenig charakteristisch. Wie auch die **Niere** sehr häufig Sitz verschieden starker Lymphocytenansammlungen bei Ld. ist, so zeigt auch unser Fall derartige Veränderungen an der Rindenmarkgrenze. Zusammenfassend ergibt sich das typische Bild der generalisierten Systemhyperplasie ohne Zeichen myeloischer Metaplasie. Die nun folgende Gegenüberstellung dieser morphologischen Ergebnisse mit den bereits behandelten klinischen Wahrnehmungen wird nicht nur die Diagnose Ld. in allen fraglich erschienenen Punkten endgültig sichern, sondern darüber hinaus am Beispiel dieses zweiten Falles zeigen, wie unabweisbar die Berücksichtigung der myelopoetischen Verhältnisse bei klinisch sonst erschwerter Differentialdiagnose ist.

III.

Bei Vergleich der path.-anat. Befunde mit den klinischen Angaben finden wir schon makroskopisch weitgehende Übereinstimmung. Es sind für Ld. charakteristische Veränderungen: neben allgemeiner Anaemie der Organe, die etwa um das Zehnfache vergrößerte, strukturverwaschene Milz, die deutlich vergrößerte, ebenfalls leukaemisch infiltrierte Leber und die petechialen Blutungen in der Magenschleimhaut als Zeichen auch innerlich zur Auswirkung gekommener haemorrhagischer Diathese, die in der Klinik stets vergrößert gewesenen und nur zuletzt eingeschmolzenen Lymphknoten, die daher makroanatomisch zwar unverändert erscheinen, mikroskopisch jedoch gewisse Zeichen der Erkrankung erkennen lassen, vervollständigen das Gesamtbild.

Hinsichtlich der Myelopoese ergibt eine Gegenüberstellung des letzten klinischen Blutbildes mit dem postmortalen Markbefunde zunächst keine Übereinstimmung. Die gleiche wie schon beim vorigen Fall angeführte Überlegung klärt jedoch das eben noch Unverständliche: Der letzte tödliche, wahrscheinlich viel schwerere als der erste Schub hat den letzten Rest der im Markraum noch verfügbar gewesenen Zellen der Granulopoese zur Ausschwemmung gebracht und in wenigen Tagen zu der zehnfachen Vermehrung der Granulocyten im peripheren Blut geführt; daß dagegen innerhalb gleicher Zeit die Erythrocytenkurve sich abwärts bewegt, muß aus dem wohl schon früheren, annähernd vollständigen Schwund des erythropoetischen Gewebes erklärt werden, das sich so wie so schon unter normalen Verhältnissen in der Minderheit gegenüber dem zur weißen Blutbildung potenzierten Gewebe befindet. Das Markbild bestätigt

weiter den Typ der im peripheren Blut stets gefundenen kleinlymphocytären Wucherzellen. Das Vorliegen einer „phthisischen Phase", was zunächst klinisch nach dem Blutbild angenommen werden durfte und später durch die mikroskopische Markuntersuchung belegt worden ist, kann nun als sicher erwiesen gelten; demnach dürfen nachträglich die zuletzt im Blut gefundenen Lymphocyten bei ihrer stark vermehrten Anzahl als zum größten Teil aus dem Kn.M. stammend identifiziert werden. Dieser Fall zeigt somit in eindrucksvollster Form die völlige Insuffizienz der permanenten Blutbildung verbunden mit hochgradigem Schwund des Wuchergewebes selbst.

Fall 3.

I.

Herbert E., I.-Nr. 1059/38, $4^{10}/_{12}$ Jahre alt.

Eltern gesund, eine gesunde Schwester von 7 Jahren. Aus der Familienanamnese keine Anhaltspunkte für Blutkrankheiten.

Eigenanamnese: zweites Kind bei normaler Geburt, ausgetragen; drei Monate ausschließlich gestillt. Allgemeine Entwicklung normal. Vor 2 Jahren Keuchhusten, vor einem Jahr Masern. Vor vier und drei Jahren Bruchoperation bzw. Mittelohrentzündung.

Beginn jetziger Erkrankung im Juli 1938 mit Schmerzen in den Beinen und Hinken, vermehrte Beschwerden Anfang September besonders li. Durchleuchtung ergibt nichts. Vor drei Wochen auch Schmerzen in den stark anschwellenden Ellenbogengelenken mit Temperaturen von 38—40°. Einreibungen und Wattepackungen bringen bis auf Bestehenbleiben des Fiebers Besserung. Vor einer Woche Appendektomie (!) in einem Provinzkrankenhaus, aber ohne Veränderung des Blinddarms. Ein nachträglich erhobener Blutbefund ergibt: Hb. 25%, Rote 1,42 M., Weiße 7400, davon Stabkernige 4%, Segmentierte 8% und Lymphocyten 88%. Daneben werden im Krankenhause Schwellungen am Halse und eine undeutlich palpable Milz festgestellt; die Röhrenknochen erweisen sich als äußerst klopfempfindlich. Nach einer Bluttransfusion von 20 ccm (Vater) Einweisung des Kindes in die Klinik.

Klinischer Aufnahmebefund am 7. XI. 1938: Äußerst blasser, moribunder Knabe in reduziertem E.Z. Starker Foetor ex ore. Aus der Nase quillt blutig-eitriges Sekret. Haut gelblich verfärbt; Temperatur 40°.

Am Hals bds. Schwellungen, re. scheinbar leicht schmerzhaft. Rachen sehr blaß. Zahnfleisch und Lippen mit Blutborken beklebt. Über den Lungen grober Katarrh. Herz in normalen Grenzen, Tachycardie, reine Töne. Abdomen weich und eindrückbar. Milz am Rippenrand deutlich zu fühlen. Leber nicht vergrößert. Ziemlich frische Appendektomiewunde. Kleine Petechien.

Blutbild: Hb. 15%, Rote 0,9 M., Weiße 2000, im Differentialbild nur 1 Lymphocyt (?).

Verlauf bis Exitus am 8. XI. 1938: Noch am Einlieferungstage wird Blut transfundiert, außerdem Sympatol und Cardiazol gegeben. Das Hb. steigt darauf auf 27% (Zellbild nicht mehr untersucht) am nächsten

Tage an. Noch am 8. XI. nachmittags kommt das Kind während einer letzten Transfusion unter Röcheln ad exitum. Beim Ansaugen zu einer intracardialen Injektion wird gebliche Flüssigkeit aufgesogen. Temperatur am Todestage auf 38° gefallen.

Gesamte Krankheitsdauer: ca. 4—5 Monate.

Differentialdiagnose nach Krankheitszeichen

Die klinische Diagnosestellung stößt hier nur deshalb auf Schwierigkeiten, da der Kranke nur knapp zwei Tage beobachtet werden konnte. Der schnelle Ausgang ist wohl mit beeinflußt durch die Operation, welche bei dem schon schwerkranken Zustand des Kindes einen Eingriff von erheblicher Bedeutung darstellt; welcher Befund vom Chirurgen als Operationsindikation angesehen wurde, ist unbekannt. Einzige und vielleicht für die richtige Diagnose genügende Anhaltspunkte bieten auch hier wieder neben den bei Fall 2 fast gleichlautenden anamnestischen Angaben die leichten Schwellungen der Halslymphknoten, der kleine Milztumor, Haut- und Schleimhautblutungen. Hinzu kommt die hochgradige Blässe, die bei dem stark veränderten Blutbild eine sorgfältige Differentialdiagnose gegen sog. aplastische Anaemie notwendig macht, aber zu deren Ausschluß führen muß. *Hyland* hat übrigens von einem fast gleichaltrigen Knaben berichtet, der ebenfalls appendektomiert wurde, bei dem sich jedoch die Ld. erst dann allmählich entwickelt hat. Daß die Systemaffektion in unserem Fall von Anfang an bestanden hat, ist nach der typischen, mehrere Monate umfassenden Anamnese absolut sicher, denn der Blutbefund kann sich unmöglich postoperativ so schnell entwickelt haben. Außerdem ist es gewagt, bei der überaus großen Häufigkeit gerade solcher Eingriffe und der Seltenheit der Ld. eine kausale Beziehung zwischen beiden Erkrankungen zu konstruieren.

Die Blutbefunde und ihre Symptomatologie

Um die doch immer gleichbleibenden Wiederholungen zu vermeiden, können wir uns auf eine kurze Zusammenfassung beschränken, zumal das Fehlen jeglicher für uns brauchbarer anamnestischer Angaben und der foudroyante Verlauf in der Klinik selbst eine graphische Darstellung der peripheren Blutveränderungen nicht ermöglichte. Bei Kenntnis der vorherigen eingehend beschriebenen und in ihrer haematologischen Symptomatologie bezüglich des hier Wesentlichen wohl kaum anders gelagerten Fälle ergibt sich von selbst, was dieses Beispiel für die Myelopoese an Fragen aufwirft.

II.

Aus dem Sektionsbericht H.-Nr. 281/8

Schädelhöhle: Die weichen Hirnhäute erscheinen in den Windungen beider Stirnpole etwas weißlich getrübt. Sonst überall normale Befunde.

Brusthöhle: Tonsillen klein und zerklüftet. Schilddrüse normaler Kolloidgehalt. Beide Pleuren glatt und spiegelnd. Lungen von kissenartiger Konsistenz, graurote Oberflächenfarbe, a. d. S. überall reichlich seröse schleimige Flüssigkeit ausdrückbar. Herz 100 g, Pericard zart. Subepicardial multiple, zum Teil petechiale, zum Teil mehr flächenhafte frische Blutungen. Endocard glatt und spiegelnd, Klappenapparat intakt, Höhlen normal weit, Herzmuskelfleisch von blaßroter Farbe.

Bauchhöhle: Frische reizlose Appendektomiewunde. Peritoneum bis auf die Umgebung derselben glatt und spiegelnd; dort ist es blutig imbibiert, in der weiteren Umgebung petechiale Blutungen. Leber 720 g von blaßroter Farbe, glatte Oberfläche, a. d. S. blaßrot bei verwaschener Läppchenzeichnung. Gallenwege frei. Milz 120 g, ausgesprochener margo crenatus, Organ im ganzen vergrößert; Oberfläche von blauroter Farbe, a. d. S. ausgesprochene Follikelzeichnung, mäßig Pulpa abstreichbar. Pankreas o. B., Schleimhaut von Ösophagus, Magen und Darm blaß und platt, aber unverändert. Nieren je eine 60 g, sehr blaß, leicht zu entkapseln, deutliche Rindenmarkzeichnung. Sonst allgemein normale Befunde.

Diagnose: Schwere Anaemie aller Organe, subepicardiale Blutungen, Blutungen in die Mundschleimhaut und unter das parietale Peritoneum.

Mikroskopische Befunde:

Knochenmark (Wirbel): Der Markraum ist fleckförmig dicht erfüllt mit Lymphocyten, daneben finden sich Bezirke lockerer Lymphocytenanordnungen mit reichlich seröser Flüssigkeit und schließlich Bezirke hochgradig seröser Durchtränkung mit ganz wenigen Lymphocyten. Eine besondere Anordnung von Lymphocyten um Arterien ist nicht zu erkennen. Zwischen den Lymphocyten befinden sich sehr deutliche Reticulumzellen mit einem vielgestaltigen, meist dreizipfligen Plasmaleib. **Im Azanpräparat stehen diese Zellen in Verbindung mit spärlichen, teils intrazellulär gelagerten Reticulumfasern. Örtlich finden sich kleinste Anhäufungen von großen basophilen Zellen mit hellem Kern und Kernkörperchen, zum Teil mit etwas verdichteter Chromatinstruktur, also Haemocytoblasten und Proerythroblasten, daneben ganz vereinzelte Normoblasten. Die Lymphocyten sind, wie bei stärkerer Vergrößerung sehr deutlich, im Kern außerordentlich vielgestaltig durch tropfen- und knospenförmige Ausstülpungen ins Plasma. Wie weit es sich dabei um vitale oder postmortale Karyolysis handelt, läßt sich nicht entscheiden; sicherlich ist diese Mißgestaltung jedoch ein Zeichen der Hinfälligkeit des Kernes. Nirgends haben die Reticulumzellen Kerntrümmer gespeichert. Bei stärkster Vergrößerung entdeckt man außerdem einzelne Plasmazellen und ganz wenige granulierte Myelocyten und Reifungsformen. In der serösen Flüssigkeit zahlreiche Fibrinfasern. —** (Femur): Keine Fettzellen. **Die Erythropoesenester, vorwiegend aus Haemocytoblasten bestehend, sind hier reichlicher als im Wirbelmark; es finden sich auch einzelne Megakaryocyten. Im übrigen gleicht das Bild dem des Wirbelmarkes.**

Leber: Die Läppchenzeichnung ist erhalten. Im periportalen Bindegewebe mäßig zellreiche Infiltrationen mit Lymphocyten wie im Kn.M. beschrieben. In den Läppchenkapillaren vereinzelt Lymphocyten, Haemocytoblasten und Myelocyten. Die Sternzellen sind gering geschwollen.

Milz: Zahlreiche Follikel mit kleinen Reaktionszentren. Pulpastruktur ist, wie Azanpräparat zeigt, erhalten. Die Zellen der Follikel sind ganz überwiegend sog. kleine Lymphocyten, vereinzelt mittelgroße und große; Reticulumzellen in regulärer Zahl und Form. Ganz vereinzelt eosinophile Myelocyten. Die Pulpa und besonders die Sinus sind erfüllt mit zahlreichen Lymphocyten, wobei die großen relativ häufig sind, auch Plasmazellen. In den großen Lymphocyten finden sich Mitosen.

Beurteilung unter morphologischen Gesichtspunkten:

Im Schnitt zeigt das **Knochenmark** einen solchen Grad der lymphadenoiden Durchdringung, der diesem Fall eine gewisse Mittelstellung zwischen den vorher beschriebenen Beobachtungen einräumt, die jedoch beide als mehr minder hochgradig fortgeschrittene Stadien trotz sehr verschieden starker Füllung des Markraumes mit Wuchergewebe zu bezeichnen waren. Auch hier handelt es sich nicht um eine erst beginnende Ld., weil eben die initiale Knötchenbildung mit perivasculärer Anordnung der Lymphocyten nicht nur nicht mehr erkennbar ist, vielmehr alle Zeichen progredienter Wucherung vornehmlich an den Folgen für die Myelopoese sichtbar sind. Die Füllung des Markraumes mit lymphatischen Zellen ist trotz verschiedener Dichte ihrer Ansammlung so ausgesprochen, daß das Gesamtbild das für die Mehrzahl der Ld.-Fälle charakteristische durchaus monotone Aussehen bietet, wobei wieder die Reticumzellen in den Lücken zwischen den Lymphocyten zu finden sind. Qualitativ sind es auch hier wieder fast ausschließlich sog. kleinlymphocytäre Zellen, aber mit so eigenartiger Lappung der Kerne, wie wir es bei den übrigen Fällen nicht feststellen konnten; sie als besonders polymorphe Lymphoblasten aufzufassen, liegt kein Grund vor. Wenn auch die Reticulumzellen keine Kerntrümmerphagocytose aufweisen, so darf man doch wohl die erwähnten Kernveränderungen als Reagens vorhandener Neigung zur Hinfälligkeit vor allem der Kerne nehmen. Daß es sich hier ausschließlich um postmortale Karyolysis handeln könnte, wollen wir nicht annehmen. *Rohr*, der als Kliniker einen sehr scharfen Maßstab an die diagnostische Verwertung postmortaler Markbefunde legt, berichtet in seinen Untersuchungen leider nichts über die Lymphocyten, was vielleicht die auch in den vorliegenden Fällen uns begegnete Frage der Kernhinfälligkeit, deren Lösung in Zusammenhang mit der Ld. von Interesse ist, klären könnte. Sei es, wie es wolle, jede Entscheidung dieser Frage vermag das Ergebnis unserer Untersuchungen nicht zu beeinträchtigen. Das völlige Fehlen zusammenhängenden myeloischen Restgewebes, dessen Grad die Befunde an den übrigen Beispielen hinreichend bestätigt, läßt jeden-

falls keine Beziehungen zur jeweils verschiedenen Hinfälligkeit der Wucherzellen erkennen, vielmehr finden sich gerade in diesem Falle noch einige wenige Zellen der granulopoetischen Reihe und ebenso kleinste Anhäufungen erythropoetischer Haemocytoblasten (Erythrogonien) mit ganz vereinzelten Normoblasten. Den Nachweis ebenfalls nur unvollständigen Schwundes im Röhrenkn.M. erbringt ferner die Einsicht in das hier zur Kontrolle auch untersuchte Femurmark, in dem sich der gleiche Befund wie im Wirbelmark wiederholt bis auf reichlicher als dort vorhandene Erythropoesenester; aber hier steht auch schon die fakultative Myelopoese an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit, wie überhaupt der Femurmarkbefund beweist, daß die Röhrenknochen in gleicher Weise wie die platten Knochen am hyperplastischen Prozeß beteiligt sind. Spezielle Kn.M.-Diagnose: **Verdrängungsmyelophthise**; die normale Granulopoese und Erythropoese ist unter dem Druck lymphatischer Wucherungen zu hochgradigem Schwund gebracht, eine myeloische Metaplasie konnte sich in den nicht minder befallenen Röhrenknochen nur in bescheidenstem Ausmaße entfalten.

Die Strukturierung der **Milz** ist relativ gut erhalten, die Infiltration hat also nicht den wiederholt beschriebenen höchsten Grad erreicht. Die wenn auch in sehr beschränkter Anzahl vorhandenen Myelocyten können, da sie eindeutig in der Pulpa liegen, als Zeichen myeloischer Umwandlung gewertet werden. Ebenso wie im Kn.M. überwiegen unter den Wucherzellen im ganzen die sog. kleinen Lymphocyten, jedoch sind auch sog. große Formen und Plasmazellen nicht selten anzutreffen. Auch die **Leber** mit der wie üblich erhalten gebliebenen Läppchenzeichnung zeigt in den Glissonschen Dreiecken relativ mäßige Infiltration; die vorhandenen Haemocytoblasten und Myelocyten machen mit ihrer intraacinösen Lokalisierung eine geringe myeloische Metaplsie des Organs wahrscheinlich. Alle Befunde lassen eine generalisierte Hyperplasie des lymphatischen Apparates im Sinne einer Ld. als sicher erscheinen. Diese morphologischen Befunde lassen sich in diesem Falle schwieriger mit den klinischen Angaben harmonisieren, da die klinische Beobachtungszeit zu kurz war; jedoch kann das für die Myelopoese Wichtige mit genügender Deutlichkeit in Folgendem hervorgehoben werden.

III.

Der klinisch palpierte Milztumor wird durch die Autopsie bestätigt; die Vergrößerung des Organs entspricht etwa dem Durchschnitt der Befunde bei solchen Ld. im Kindesalter, die sich

nur schwer einer der klinischen Hauptgruppen einreihen lassen. Eine Nachprüfung des Zustandes der Lymphknoten ist leider nicht möglich, da der Halssitus nicht freigelegt und auch sonst im Sektionsbericht über dieses Organ aus anderer Körperregion nichts vermerkt wurde; es darf aber wohl eine dem Milzbefund ähnliche Veränderung angenommen werden. Der autopotische Nachweis von Haemorrhagien in seröse Häute vervollständigt nur das klinisch so eindrucksvoll gewesene Bild zum Teil profuser Haut- und Schleimhautblutungen. Im übrigen ist auch der gesamte Leichenbefund durch schwere Anaemie aller Organe gekennzeichnet.

Der Vergleich des Markbefundes mit dem klinischen Blutbild begegnet nur Schwierigkeiten, wenn man hinsichtlich der lymphatischen Zellen den letzten Blutstatus zugrunde legt. Das wenige Tage vorher gemachte Blutbild entspricht jedoch annähernd dem mitteldichten, mit sog. kleinen Lymphocyten gefüllten Markraum, wodurch auch der klinische lymphocytäre Blutbildtyp einwandfrei bestätigt wird. Was oben über die Myelopoese an Erwartungen ausgesprochen wurde, findet sich bei mikroskopischer Untersuchung hinreichend erfüllt. Die Granulopoese ist, wenn auch nicht vollständig, so doch schon hochgradig durch Verdrängung zum Schwinden gekommen, was eine mit dem Leben nicht mehr vereinbare Insuffizienz bedeutet. Hinsichtlich der Erythropoese konnte vielleicht eine nicht so hochgradige Schädigung erwartet werden, jedoch schließt das Vorhandensein der zwar einzelnen, quantitativ aber sehr stark verminderten Erythropoesenester eine an der Grenze der Erschöpfung stehende Zellbildungsstörung nicht aus. Wenn auch in diesem Fall für eine objektive Kritik der Myelopoese ausreichendes Beweismaterial fehlt, so läßt sich doch in groben Zügen das Wesentliche rekonstruieren, denn das Grundsätzliche der Ld. bleibt sich stets gleich und der Plan ihrer Entwicklung liegt von Anfang an fest. Ihr Ziel ist stets die völlige Vernichtung der lebenswichtigen roten und weißen Blutbildungsstätten. Auch für diesen Fall kann eine zunächst schockartige Reaktion vornehmlich der Granulopoese angenommen werden, die sich in einer Reifungsstörung der noch zu normaler Funktion befähigten Zellbildung kundtut. Nach Überwindung dieser vorübergehenden Insuffizienz setzt eine regeneratorische Hyperplasie mit Ausschwemmung auch unreifer Produkte ein, von deren Stärke es abhängt, ob für einige Zeit der ständige, niemals zur Ruhe kommende Gewebsverlust lebensmöglich kompensatorisch ausgeglichen werden kann (Remission). Unter dem Druck fortschreitender Verdrängung verschiebt sich jedoch einmal das Verhältnis zuungunsten der nun in das Stadium der degenerativen

Hypoplasie gezwungenen Myelopoese immer mehr, im peripheren Blut macht sich die nun ominöse Erythropenie und Granulopenie bemerkbar, welch letztere nur durch Massenausschwemmung der letzten im Kn.M. noch verbliebenen Gewebsreste eine Besserung vortäuschende Änderung erfahren kann. Der Tod erfolgt in direkter Abhängigkeit vom totalen Zusammenbruch der Myelopoese.

Fall 4

I.

Ingeborg W., I.-Nr. 1473/38, $8^{1}/_{12}$ Jahre alt.

Eltern gesund, 4 ältere gesunde Geschwister. Aus der Familienanamnese keine Anhaltspunkte für Blutkrankheiten.

Eigenanamnese: Fünftes Kind bei normaler Geburt, ausgetragen; wenig gestillt. Allgemeinentwicklung etwas langsam. Mit 4 Jahren Masern, sonst immer gesund gewesen.

Jetzige Erkrankung beginnt Ende Dezember 1938, Blässe und Unlust. Mitte Januar 1939 so stark heruntergekommen, daß Einweisung in die Klinik notwendig. Blutbild (Hausarzt): Hb. 11%, Rote 1,74 M., Weiße 10 000, davon Lymphocyten 88%.

Klinischer Aufnahmebefund am 2. II. 1939: Sehr blaasses, schmächtiges Mädchen in dürftigem E.Z. und K.Z. Haut und sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet. Keinerlei fühlbare Lymphknotenschwellungen. Milz und Leber nicht zu tasten. Lungen klinisch frei. Herz in normalen Grenzen, systolisches Geräusch über der Spitze. Im Harn Spuren von Ubg., Urin sonst o. B. Temperatur 39,2°.

Blutbild: Hb. 15%, Rote 0,78 M., Weiße 10 400, davon Stabkernige 1%, Segmentierte 14%, Lmphocyten 85%; es finden sich 3 Normoblasten.

Verlauf bis Entlassung am 17. III. 1939: Fast fieberfrei vom 5. bis 15. II. Fieberphase mit Verschlechterung des A.Z. vom 10. bis 18. II., ebenso vom 21. bis 24. II. und 5. bis 10. III., dazwischen subfebrile Temperaturen. Milz und Leber vom 15. II. an leicht vergrößert zu fühlen, ebenso leichte Schwellungen im Kieferwinkel. Unter Eintritt von Blutungen verschlechtert sich fortschreitend der Zustand des immer blässer werdenden Kindes. Auf Wunsch der Eltern wird es am 17. III. moribund entlassen. Therapie: Transfusionen, Nucleotrat, Hepatrat, Ferronovin. Blut s. Kurve.

Gesamte Krankheitsdauer: Etwa 3 Monate. (?)

Allgemeine Beurteilung

Wie wir schon an den beiden letzten Fällen zeigen konnten, muß bei Kindern die hochgradige Blässe zusammen mit einem sonst schweren Krankheitsbild stets an eine Leukose denken lassen, wenn auch die sonst charakteristischen Symptome zunächst noch fehlen. Aus fast allen durchgesehenen Literaturangaben geht eindringlich die Anaemie als frühestes Zeichen hervor. In vorliegendem Falle treten die die Diagnose sichernden Zeichen einer Systemhyperplasie erst etwa 1½ Monate nach

Krankheitsbeginn und 2 Wochen nach Klinikaufnahme in Erscheinung, noch später dann die die Prognose trübenden Blutungen. Wenn wir auch über die näheren Umstände des sicher bald erfolgten Todes nichts wissen, so scheint uns doch das Vorliegen einer typischen Ld. unzweifelhaft. Eine gesonderte Kritik der Blutbefunde halten wir für überflüssig, da aus der Kurve alles das hervorgeht, was wir bei den übrigen Fällen als uns gerade für die Myelopoese wesentlich erscheinend ausführlichst hervorgehoben haben. Die hochgradige Kn.M.-Insuffizienz vor allem im Terminalstadium ist deutlich genug. Beweisend ist nicht zuletzt die Erscheinung, daß vor dem Tode die roten Blutkörperchen weiter absinken, während zur gleichen Zeit eine Vermehrung der Granulocyten, also eine letzte Ansammlung dieser im Kn.M. noch verfügbar gewesenen Zellen im peripheren Blut sichtbar wird. Vorliegender Fall läßt sich nach dem gesamten Krankheitsbild jener klinischen Hauptgruppe der Ld. zwanglos zuordnen, welche die hochgradige Anaemie bis zum tödlichen Ausgang als vordringlichstes Symptom hat.

Da zu diesem Fall path.-anat. Befunde fehlen, können sich weitere Erwägungen nur auf Vermutungen stützen, die aber durch das klinische Bild bei Entlassung und die im Verlaufe unserer Untersuchung an den übrigen Beispielen gewonnenen Erkenntnisse nicht ohne Grundlage sind. Entsprechend dem klinischen Hauptsymptom der Anaemie muß auch der grob anatomische Befund der Organe erwartet werden, wohl auch eine Vergrößerung der Milz, Lymphknoten und Leber, außerdem innere Zeichen der schon klinisch deutlich gewesenen erhöhten Blutungsbereitschaft. Mikroanatomisch entsprächen etwa folgende Befunde: Kn.M. mit allen Zeichen einer fortgeschrittenen Ld., also mehr minder dichte Füllung des Markraumes mit fast ausschließlich kleinlymphocytären Wucherzellen ohne erkennbare periarterielle Anordnung, typische Einlagerung von Reticulumzellen in Lücken der Lymphocyten, völliger Schwund der roten Blutbildung und hochgradige Verdrängung der Granulopoese. Wir sind uns klar darüber, daß trotz unserer bisher so übereinstimmenden Befunde das hier bezüglich der Qualität der Wucherzellen Gesagte nur mit größter Vorsicht ausgesprochen werden darf, da dieselben keineswegs immer die gleichen zu bleiben scheinen (cf. *Willi*). Bei Milz, Lymphknoten und Leber läßt sich ebenso der Grad der Infiltration auch nicht annähernd voraussagen, zumal bei unseren übrigen Fällen eine verständliche Beziehung zwischen peripherem Blutbild und der lymphatischen Durchdringung dieser Organe nicht erkennbar ist; das gleiche gilt für die Frage etwaiger myeloischer Meta-

plasie. Es sei noch darauf hingewiesen, daß eine terminal quantitativ gesteigerte leukaemische Blutüberschwemmung den Gesamteindruck des eben entworfenen Markbildes bis zum Befund einer „phthisischen Phase" durchgreifend verändern kann, obwohl es nicht sicher ist, daß diese Sonderform nur einen möglichen Endzustand jedes Ld.-Falles beliebiger klinischer Verlaufsart darstellt. Sicher ist jedoch, daß für vorliegenden Fall unter gleich welchen Bedingungen seines Ausgangs niemals eine Besserung der myeloischen Verhältnisse erwartet werden darf und auch eintreten kann, eher denn die absolute Verdrängung auch der allerletzten Gewebsreste von Granulopoese und Erythropoese. —

Zum Abschluß der Besprechung unserer Leukosefälle sei noch *Heilmeyer* angeführt, dessen so klar zum Ausdruck gebrachte Vorstellung, daß die myeloische Funktion des Kn.M. durch die lymphadenoide Durchwachsung des Markraumes einfach erdrückt wird, unsere Untersuchung einwandfrei bestätigt. Der auch von anderen Autoren vermutete Kausalzusammenhang zwischen Ld. und Markaplasie kann nun als gegeben angesehen werden. Wenn es sich hier auch nur um kindliche lymphatische Leukosen handelt, so ist doch die Annahme berechtigt, daß die Verhältnisse im Erwachsenenalter nicht anders liegen können, sofern der Krankheitsprozeß ausreift, d. h. der Tod nicht durch interkurrente Infekte anderer Art bedingt ist, was aber bei den seltenen akut verlaufenden Fällen wohl zur Regel gehört. Einen in diesem Zusammenhang bemerkenswerten Erwachsenenfall beschreibt eingehend *Cyran* und kommt ebenfalls zur Annahme kausaler Beziehungen zwischen lymphatischer Leukaemie und Myelophthise.

C.

Nach Besprechung dieser in Übereinstimmung von klinischem und path.-anat. Befund (ausgenommen Fall 4) als typische Ld. des Kindesalters erkannten Fällen soll nun ein weiterer Fall geschildert werden, der klinisch zwar als **Lymphadenose,** morphologisch jedoch als **Myelophthise** (M.) diagnostiziert wurde. Zum Vergleich ist derselbe sehr aufschlußreich für im Rahmen unserer Aufgabe stehende Fragen gewisser Beziehungen zwischen beiden nach bisheriger Kenntnis genetisch verschiedenen, durch hochgradige Schädigung der Myelopoese gekennzeichneten Kn.M.-Insuffizienzen, weshalb uns die eingehende Erörterung eindrucksvoller Berührungspunkte besonders wichtig erscheint. Die Kritik der Befunde schließt sich ähnlich wie in den vorigen Fällen an die Darstellung des klinischen Bildes bzw. der makro-

und mikroanatomischen Erhebungen an. Da es sich im Laufe der Untersuchungen ergab, daß eine sichere Trennung von Ld. und M. unter Umständen auf den Kn.M.-Befund allein hin nicht möglich ist, muß die von unserem Thema nicht zu trennende Differentialdiagnose auch nach dem übrigen Leichenbefund in nachstehender Erörterung eingehend berücksichtigt werden.

Fall 5.

Siegfried S., I.-Nr. 1630/38, $1^{6}/_{12}$ Jahre alt.

Eltern gesund, Familienanamnese ohne jede Besonderheit.

Eigenanamnese: Erstes Kind durch Sectio entbunden, ausgetragen, 3 Monate gestillt. Bisherige Entwicklung normal. Mit ½ Jahr Rachitis, keine Infektionskrankheiten.

Beginn jetziger Erkrankung Anfang Februar 1939 mit Exanthem im Gesicht, das sich nicht bessert; vor 14 Tagen Fieber und Husten (Pertussis?). Einweisung in die Klinik durch ein Säuglingsheim als Werlhof-Erkrankung mit hochgradiger Anaemie.

Klinischer Aufnahmebefund am 13. III. 1939: Knabe mit hochgradiger Blässe in reduziertem A.Z.; punktförmige und flächenhafte Hautblutungen. Im Gesicht borkig-schuppige Auflagerung, zum Teil blutig, zum Teil nässend. Zahnfleisch blutig. Rachen frei. Leber und Milz gerade fühlbar. Keinerlei Vergrößerung von Lymphknoten. Angedeuteter Rosenkranz. Urin o. B., Ubg. nicht vermehrt. Temperatur 39,0°.

Blutbild: Hb. 20%, Rote 1,54 M., Weiße 3500, davon Stabkernige 1%, Jugendliche 1%, Plasmazellen 1%, Lymphocyten 97%. F.I. 0,66.

Verlauf bis Exitus am 19. III. 1939: Es wird wiederholt Blut transfundiert, davon einmal 40 ccm einer myeloischen Leukaemie; außerdem Nucleotrat, Kreislaufmittel und Haemostyptica. Wenn sich auch die Blässe vorübergehend zu bessern scheint, verschlechtert sich doch der Allgemeinzustand fortschreitend durch Hinzutreten starken Nasenblutens. Nachdem es am 7. Tage zum Stillstand zu kommen scheint, stirbt das völlig apathische Kind am gleichen Tage früh. Bis auf Verschwinden der Lebervergrößerung hat sich der Abdominalbefund nicht verändert. Die zweite und letzte Blutkontrolle läßt überhaupt keine Granulocyten oder Myelocyten finden. Hohes Fieber außer am Aufnahmetag nur vor dem Tode mit 40,2°.

Gesamte Krankheitsdauer: etwa 1½ Monate.

Aus dem Sektionsbericht H.-Nr. 447/8

Kopfhöhle: Im re. Mittelohr Schleimhaut grauschmutzig-grün belegt. Sonst normale Befunde.

Brusthöhle: beide Tonsillen, die zerklüftete Gegend der Rachenmandeltonsille und die Seitenstranggegend an der hinteren Pharynxwand schmutzig grau-grün belegt, übrige Teile der oberen Luftwege grauweiße Schleimhaut. Beide Lungen frei in den Pleurahöhlen, in allen Teilen guter Luftgehalt. Herz groß wie Leichenfaust, unter dem Epicard zahlreiche, dichtstehende punktförmige Blutungen.

Bauchhöhle: Peritoneum glatt und spiegelnd. Leber 440 g, erscheint unwesentlich vergrößert, Oberfläche glatt, a. d. S. angedeutete Läppchenzeichnung und ungleichmäßiger Blutgehalt. Milz 100 g, deutlich vergrößert, steife Konsistenz, a. d. S. Trabekel- und feine Follikelzeichnung

in blaurotem Grund. Oberfläche vollständig durch fibrinöse Membran mit dem Peritoneum ihres Bettes verklebt. Magenschleimhaut mit zahllosen, dichtest stehenden punktförmigen Blutungen, ähnliche einzeln im Dünndarm und im Dickdarm. Dort sind daneben die einzelnen Follikel gering vergrößert, graugelbweiß und von rotem Saum umgeben. Im Bereich der valvula ileocoecalis und des Rektums ist auf dem Darm eine feine Fibrinmembran aufgelagert, Schleimhaut rauh. Nieren extrem blaß-gelb-braun mit verwaschener Läppchenzeichnung a. d. S.

Knochenmark: der Wirbelsäule rot-graurot, wenig ausdrückbares Parenchym.

Diagnose: Hochgradige allgemeine Anaemie. Milztumor mit flächenhafter adhaesiver Perisplenitis. Haemorrhagische Diathese mit Blutungen an der Haut, im ganzen Darm und subepicardial sowie im Magen. Blutig verfärbte Lymphknoten. Pseudomembranöse Entzündung der Tonsillen, der Rachentonsille und im Bereich der lymphatischen Seitenstränge. Hyperplasie und haemorrhagische Verfärbung der lymphatischen Darmapparate. Pseudomembranöse Proktitis und Colitis des Coecums.

Mikroskopische Befunde:

Knochenmark (Wirbel): Sehr zellarmes Kn.M., reichlich Fibrinfasern in dem ödematösen Grundgewebe. Keine Fettzellen. Sehr zahlreich Reticulumzellen mit deutlich bläschenförmigem Kern und einem zipflig ausgezogenen Plasma, sog. Syncytium. Im Azanpräparat stehen die Reticulumzellen in Verbindung mit teils reichlichen, teils weniger reichlichen zarten Reticulumfasern. Die Fasern sind dabei deutlich intrazellulär gelagert. Die übrigen Zellen sind: 1. eine größere Anzahl basophiler Zellen mit lockerem Kern und 2 Kernkörperchen mit im Plasma deutlichem Golgifeld. Sie ähneln Plasmazellen, sind aber etwas größer. Es handelt sich um histiogene Plasmazellen. Daneben Basophilzellen (wie *Wienbeck* früher bei Scharlach beschrieben). 2. Etwa gleich häufig Normoblasten und polychromatische Erythroblasten; letztere etwa am häufigsten, gelegentlich nestförmig angeordnet. 3. Vereinzelte Myelocyten und Metamyelocyten mit deutlicher Granulation, z. T. auch eosinophil granuliert. 4. Ganz vereinzelt Megakaryocyten von typischem Aufbau.

Leber: Läppchenaufbau gut erhalten; im Periportalgewebe finden sich mittelzahlreiche freie Zellen, die sich bei stärkster Vergrößerung als Plasmazellen und Lymphocyten erweisen, wie einzelne Mastzellen. In den Kapillaren der Läppchen einzelne sog. kleine Lymphocyten und ganz vereinzelt große Lymphocyten vom Aussehen der Haemocytoblasten. Die Sternzellen sind alle stark vergrößert. Bei aufmerksamem und langem Durchmustern der Schnitte findet man einen segmentkernigen Leukocyten.

Niere: An der Rindenmarkgrenze, also in der Umgebung der großen Blutgefäße sowie in der Umgebung der Glomeruli und der Aa. interlobares finden sich teils kleinere, teils sehr starke mantelförmige Infiltrate. Bei starker Vergrößerung erkennt man, daß es sich um lymphocytär-plasmazelluläre und histiocytäre Zellanhäufungen handelt. Es finden sich keine granulierten Zellen. An den Bindegewebs- bzw. Reticulumzellen des Infiltratbereiches beobachtet man mit großer Deutlichkeit eine mächtige Schwellung mit zahlreichen Vacuolen im Plasma.

Milz: Enorm mächtige Blutüberfüllung der Pulpa. Zahlreiche deutliche und kleine Follikel und Lymphocytenanhäufungen um Trabekel und -venen. Besonders eindrucksvoll finden sich auch solche Anhäufungen zwischen Trabekeln und der in ihnen verlaufenden Venen; sie bilden also eine Zwischenschicht zwischen Vene und Trabekel. Inmitten der Lymphocytenanhäufungen sieht man bei schwacher Vergrößerung kleine Löcher, die sich

bei starker Vergrößerung als vacuolig vergrößerte Reticulumzellen erweisen. Die Pulpastruktur ist, wie eine Azanfärbung deutlich macht, im ganzen erhalten. Die Zellen der Lymphocytenanhäufung sind in der überwiegenden Anzahl mittelgroße Lymphocyten, zum Teil in Mitose, dann sehr viel weniger kleine Lymphocyten und Lymphoblasten. Reaktionszentren sind nicht vorhanden. Zwischen den enorm zahlreichen Erythrocyten finden sich in der Pulpa recht wenig mittelgroße und kleine Lymphocyten sowie Plasmazellen, ganz vereinzelt Myelocyten, Metamyelocyten und Segmentkernige.

Lymphknoten: Die Lymphknotenstruktur ist, wie ein Azanpräparat zeigt, in der Trennung von Rinde, Mark und den dazu gehörigen Sinus gut erhalten. In der Rinde findet man Follikel und sog. Pseudosekundärknötchen. Der Randsinus ist stark mit Erythrocyten gefüllt und ebenso die Marksinus. Die Follikel der Rinde bestehen vorwiegend aus mittelgroßen Lymphocyten; im Mark keine Follikel, sondern nur diffuse Durchsetzung mit kleinen Lymphocyten und Plasmazellen.

Dickdarm: Große lymphatische Zellanhäufungen mit sehr deutlichen Reaktionszentren, dem Zellcharakter nach ganz überwiegend aus kleinen Lymphocyten bestehend, dazwischen einzelne Plasmazellen und große Lymphocyten. Schleimhaut über den Lymphknötchen, die zum Teil zu Plaques zusammenfließen, gut erhalten. Daneben reaktionslose Schleimhautnekrosen mit reichlich Bakterien (kl. Stäbchen); der Grund wird von Fibrionid gebildet, woran sich ganz vereinzelte Granulocyten anschließen, reichlich Histiocyten, einzelne große Lymphocyten (Lymphoblasten) und wenige mittelgroße und kleine Lymphocyten. An anderen Stellen des Dickdarmes finden sich Histiocytenansammlungen mit reichlich Zellzerfall. — — (Das Bild wiederholt sich im Dünndarmabschnitt.)

Mikroskopische Diagnose: Nach dem Kn.M., in dem keinerlei Zeichen einer Lymphadenose gefunden werden, nach dem regulären Aufbau des Lymphknotens und nach der hyperaemischen, aber sonst unveränderten Milz steht im Vordergrund der Erkrankung die relative, aber hochgradige Insuffizienz des granulopoetischen Apparates. Die Infiltrate in den Glissonschen Scheiden der Leber müssen bei der schweren nekrotisierenden Darmveränderung als reaktiv aufgefaßt werden. Der Nierenbefund erweckt zunächst den Eindruck einer Veränderung wie bei Ld.; die feinere Zelluntersuchung ergibt aber, daß neben den Lymphocyten zahlreiche Histiocyten vorhanden sind. Es liegt deshalb am nächsten, die Nierenveränderung als eine interstitielle Nephritis vom lymphocytär-histiocytären Typ aufzufassen. Somit ergibt die morphologische Untersuchung des Falles, daß es sich um eine bei Darminfektion auftretende Phthise des granulopoetischen Systems mit reaktiv lymphocytär-histiocytärer Reaktion handelt. Eine Lymphadenose ist auszuschließen.

Klinisch die richtige Diagnose zu stellen, ist hier kaum möglich, da fast alle Symptome mehr oder weniger deutlich vorhanden sind, die wir in unseren übrigen Fällen als fast pathognomonisch für Ld. kennzeichnen mußten. Wenn auch Lymphknotenschwellungen fehlen, so ist doch neben einer zuerst sicher bestehenden Lebervergrößerung ein Milztumor bis zuletzt vorhanden, über dessen Natur (Infiltration?, Stauung?) die einfache Palpation nichts aussagen kann. Die Fieberkurve hier zu Rate zu ziehen, um eine nichtleukaemische Affektion auszuschließen, hieße die Ausnahme als Regelbestätigung leugnen, und varia-

tionsfähiges biologisches Geschehen in starre Gesetze zwingen. Doch der Blutbefund scheint wieder nach dem früher Gesagten typisch für die Kn.M.-Insuffizienz im Terminalstadium der Ld., zumal man noch bei einer sorgfältigen Nachuntersuchung des ersten Blutbildes einige wenige, aber sicher oxydasenegative Lymphoblasten gefunden hat; man hätte sie sonst für Myeloblasten gehalten. Da wir diesen Fall nach der genauen path.-anat. Untersuchung für eine M. halten müssen und *E. Frank* z. B. das Auftreten pathologischer Lymphocyten im peripheren Blut bei solchen Erkrankungen in Abrede stellt, müssen wir nachträglich annehmen, daß es sich bei den wenigen fraglichen Zellen doch um sog. fermentarme Myeloblasten gehandelt hat. Vielleicht hätte eine Milzpunktion und ein leukotaktischer Reizversuch klinisch zum Ausschluß der Ld. führen können; beides sind jedoch Eingriffe, die man vor allem moribunden Kranken aus ärztlichen Erwägungen möglichst ersparen soll. Selbst im Falle einer erfolgten Adrenalininjektion in die Milz müßte das Ausbleiben der zweiten leukocytären Reaktion nicht unbedingt gegen das Vorliegen einer myelopoetisch hochgradig geschwächten Ld. sprechen (cf. *Forconi* u. *della Maggiore*). Einzig die Kürze des für kindliche Leukosen weit unter dem Durchschnitt liegenden Krankheitsverlaufes, ließe an eine nichtleukaemische Myelopathie denken; vielleicht auch die Tatsache, daß sich die borkigen Blutungsherde auf Mund- und Nasenschleimhaut beschränken.

Aus der Makroautopsie interessieren differentialdiagnostisch vor allem die Organe, deren Befunde in den übrigen unserer path.-anat. untersuchten Fälle zur Diagnose Ld. führten. Die **Milz** ist auch hier deutlich vergrößert, wenn auch auf der Schnittfläche die Struktur erhalten zu sein scheint; dabei ist ferner bemerkenswert die entzündliche Kapselveränderung, die Perisplenitis, die für einen entzündlichen und nichtleukaemischen Milztumor spricht. Lymphknoten sind nicht erwähnt. Auch die **Leber** zeigt geringfügige Größenzunahme mit angedeuteter Läppchenzeichnung, der **Dickdarm** geschwollene Follikel. Die **Nieren** sind a. d. S. verwaschen gezeichnet, aber nicht vergrößert. **Blutungen** finden sich subepicardial, zwischen Milzkapsel und Peritoneum, in der Magenschleimhaut, ferner im unteren Dünndarm und fast im ganzen Dickdarm, dort jedoch mehr fibrinöse Membranauflagerungen. Die **Blässe sämtlicher Organe** ist mindestens gleich hochgradig wie in den vorher beschriebenen Fällen. Die nachgewiesene Proktitis und Colitis, die klinisch völlig symptomlos verliefen, in Verbindung mit dem entzündlichen Milztumor ließen bereits makroskopisch die klinische Diagnose

Ld. recht unwahrscheinlich werden und es lag näher an eine Darminfektion oder an eine M., etwa an eine essentielle Agranulocytose zu denken. Immerhin mußte die endgültige Diagnose auch vom mikroskopischen Befund abhängig gemacht werden, denn das beim Erwachsenen differentialdiagnostisch wichtige Symptom, der nur bei Leukose, nicht bei M. vorkommende Milztumor ist beim Kinde nicht von entscheidender Bedeutung. So bezeichnet z. B. *Accolas* für die dort noch (1910) „L'anémie pernicieuse aplastique" genannte Kn.-M.-Erkrankung eine Sklerose der Milz als regelmäßigen Befund, meist bei verkleinertem, nur selten leicht vergrößertem Organ. Daß jedoch die Verhältnisse im Kindesalter anders zu liegen scheinen, dafür sprechen wieder größere path.-anat. Untersuchungen neuerer Zeit; so fanden japanische Autoren (*Tanaka* u. a.) bei Erforschung der in ihrem Lande häufigsten schweren und vor allem tödlichen Anaemieform, dort ebenfalls „aplastische Anaemie" genannt, bei Kindern häufig eine vergrößerte, dagegen nur bei Erwachsenen über 15 Jahren fast eine atrophische oder höchstens normal große Milz. Auch sind aus der bisher bekannten Kasuistik gelegentlich Angaben zu erhalten, die makroskopische Veränderungen der Darmschleimhaut ähnlich unserer Beobachtung entsprechen könnten. Eine genaueste histologische Untersuchung war daher eben für vorliegenden interessanten Fall zur Entscheidung sehr wesentlicher Fragen dringend angezeigt.

Histologisch erweist sich als einzig völlig unverändertes Organ der Lymphknoten. Der **Milztumor** zeigt eine enorme Hyperaemie der Pulpa. Bei der Masse der aus dem Blut stammenden lymphatischen Zellen, läßt sich neben den normal vorhandenen Follikeln schwer entscheiden, ob und wieweit eine echte leukaemische Infiltration stattgefunden hat. (Milz bei Fall 2 ebenfalls blutüberfüllt!) Aus gleichem Grunde können nur mit Vorbehalt Beobachtungen anderer Autoren gegenübergestellt werden, die allerdings bei M. Erwachsener am gleichen Organ gemacht wurden. In einem Fall von *Gorke* ist bei geschrumpfter Milz das Bindegewebe in Kapsel und Trabekeln vermehrt, das Pulpagewebe direkt untergegangen; auch *Eppinger* bestätigt die an lymphatischen Zellen verarmte Milzpulpa. Venensinus und Pulpa sind mit Erythrocyten nicht angeschoppt — wie es in unserem Falle scheinen will —, vielmehr sind bei zitierten Autoren im gesamten Organ nur wenige rote Blutkörperchen zu finden. Die gefundenen ganz wenigen granulierten Zellen in unserem Fall sind viel geringer als in der Norm vorhanden, noch dazu liegt dort aber ein entzündlicher Milztumor vor. Es handelt sich also um eine ganz wesentliche Verringerung der

granulierten Leukocyten. Dieser Befund läßt sich sehr wohl auch mit der Angabe von *E. Frank* für M. vereinbaren, nach welcher sich Blutbildungsherde außerhalb des Kn.M. ebenso wenig wie in den bei Erwachsenen fetthaltigen Röhrenknochen entwickeln; auch oben genannte japanische Untersucher haben solche nur ganz ausnahmsweise und dann in geringfügigem Ausmaß angetroffen. Der **Leberbefund** mit seinen plasmazellulär-lymphocytären Zwickelinfiltraten — bei schwacher Vergrößerung konnte man zunächst auch einmal an beginnende Ld. denken — ist ein typischer Befund bei Darminfektion, besonders beim Rind zu beobachten (*Dobberstein*). Anhaltspunkte für extramedulläre Haematopoese fehlen. Weiterhin bestätigt die mikroskopische Untersuchung am **Darm** die schon auf dem Sektionstisch sichtbar gewesene Follikelschwellung, ferner die Colitis mit Feststellung von Schleimhautnekrosen und reichlich kleinen Stäbchen im Dickdarm auf fibrinoidem Grund; ob es sich hier primär um eine leichte Ulceration leukaemischer Infiltrate mit erst nachträglicher Ansiedlung wohl gemeiner Colibakterien (keine bakteriologische Untersuchung, auch vorher klinisch keine Blutkultur!) handelt, läßt sich nicht erweisen, wohl aber aus der unmittelbaren Nachbarschaft der Peyerschen Plaques unter gut erhaltener Mucosa annehmen, zumal klinisch keinerlei dyspeptische Störungen oder sonst Symptome seitens des Digestionstraktus vorhanden waren. Andererseits sind aber auch bei M. gelegentlich Ulcerationen der allerdings nicht geschwollenen Plaques beobachtet worden, die bei bis in die Muscularis reichenden Nekrosen mit Bakterienfunden schon zu schweren diagnostischen Irrtümer geführt haben; so z. B. bei einer angeblich typhösen Erkrankung, als solche mit Thrombopenie beschrieben von *Herzog*, dessen Fehldiagnose *E. Frank* korrigierte. Daß der weiterhin strittige **Nierenbefund** auch den unseren Fall untersuchenden Pathologen an die Möglichkeit einer Ld. denken ließ, geht aus dem Wortlaut des mikroanatomischen Berichtes hervor. Die Anerkennung der lediglich als „interstitielle Nephritis vom lymphocytär-histiocytären Typ" gedeuteten Lymphocytenansammlungen fällt uns vom klinischen Standpunkt aus schwer, da im Urin weder Albumen, noch im Sediment 4 Tage vor dem Tode Zylinder, ein rotes oder weißes Blutkörperchen gefunden wurden; daß leukaemische Niereninfiltrate keinen seltenen Befund bei Ld. bilden, ist bekannt, während eine entzündliche Nierenaffektion bei M. wohl als unspezifische Nebenerscheinung gelten muß.

Das an Zellen außerordentlich verarmte **Knochenmark** zeigt zunächst ein auffälliges Netz reichlicher Fibrinfasern, was auf

Blutungen in den Markraum schließen läßt. Lymphatische Elemente sind nicht nachweisbar, während jedoch vor allem Normoblasten und polychromatische Erythroblasten in nicht geringer Anzahl zuweilen auch Erythrogonien, also in nestförmiger Anordnung gefunden werden; auch wenige Myelocyten und Metamyelocyten der Granulopoesereihe. Nach *Wienbeck* (c) darf der Nachweis eines ausgesprochenen Fibrinmaschenwerkes bei hochgradigem Schwund myeloischen Gewebes und Fehlen aller Zeichen lymphatischer Durchwachsung des Markraumes die Diagnose M. rechtfertigen, weil die Anwesenheit von reichlich Blutfaserstoff, die für das Leiden wesentliche haemorrhagische Komponente der „malignen Thrombopenie" (*E. Frank*) ausdrückt; auch soll das nicht zu seltene Vorhandensein regelrechter Erythropoesenester differentialdiagnostisch wichtig sein, da die rote Blutbildung weniger als die weiße gestört sein kann, ja sogar nur Reifehemmung derselben vorzuliegen braucht. Nach diesem unseres Wissens für die weitaus größte Mehrzahl kindlicher Ld. völlig uncharakteristischen Kn.M.-Befund müssen wir die Diagnose des Pathologen anerkennen, obwohl wir auch in unserem Fall 2 spärliche, in Fall 3 reichlichere Fibrinfäden und dort sogar auch Erythrogonien nachweisen konnten. Nun können wir auch ohne Zwang den Befunden an anderen Organen eine sinngemäße Bedeutung unterlegen.

In vielen Fällen mehr minder kryptogener M. kann die Zellarmut des Marks und peripheren Blutes durch eine kompensatorische Vermehrung lymphoider Elemente ausgeglichen werden, was sich schon intra vitam in einer auffälligen lymphocytären Reaktion[1]) im klinischen Blutbild zeigt; wenn auch eine solche sekundäre Erscheinung bei unserem Fall im Kn.M. offenbar ausgeblieben ist, so scheinen doch von dem ubiquitären lymphatischen Gewebe Milz, Leber, Darm und Niere deutlich beteiligt zu sein, während der Lymphknoten sich unverständlicherweise völlig reaktionslos zeigt. Fraglich bleibt jedoch trotzdem, warum hier der früher bei M. mit und ohne lymphocytäre Reaktion stets beobachtete Typus der sogenannten kleinen Lymphocyten nicht gewahrt ist; diese offensichtliche Beziehung zur Ld. verlangt bei künftigen Untersuchungen eine sehr eingehende Berücksichtigung.

Abschließend sei noch der Vermutung Ausdruck gegeben, daß es sicherlich Fälle geben kann, die unter längerer klinischer

[1]) Den für diese Erscheinung seinerzeit von *E. Frank* gewählten Begewählten Begriff „**lymphatische** Reaktion" glauben wir nicht mehr anwenden zu dürfen, da derselbe als ausschließlich für das Pfeiffersche Drüsenfieber reserviert gilt.

Beobachtung als Ld. aufgefaßt werden müssen und als „Phthisische Phase" ausgehen, so daß bei Gegenüberstellung des für M. entscheidenden Markbildes eine Trennung von der phthisischen Ld.-Form kaum zu ziehen ist. Wir verweisen hier auch auf den Fall II von *Willi*, der klinisch trotz zweier sicher aleukischer Phasen zweifellos eine Ld. war und nur an einer Sepsiskomplikation zugrunde ging, weshalb sich dem Pathologen ein so entstelltes Bild der Grundkrankheit bot, daß er von seiner Diagnose „postinfektiöse Aleukie" nicht abgehen zu können glaubte. Auch der von *Wienbeck* (c) beschriebene Fall eines zweijährigen Knaben gehört unseres Erachtens hierher, dessen Blutbild einer schweren terminal phthisischen Ld. gleicht; leider fehlen die für die nachträgliche Beurteilung so notwendigen klinischen Daten, so daß wir die allein aus dem Kn.M.-Bild gestellte Diagnose „Akute Panmyelophthise" zwar als begriffliche Wiedergabe eines postmortalen Zustandes gelten lassen können, jedoch nicht als Deutung vorangegangenen intravitalen Geschehens, wie es sich nur dem Kliniker bietet. In solchen Grenzfällen läßt sich eben morphologisch nicht beweisen, ob ein akuter Zusammenbruch der Myelopoese nach Einwirkung unbekannter Toxine vorliegt oder eine mechanische Verdrängung durch bekannte Wucherzellen stattgefunden hat, die obendrein ante exitum selbst noch in Massen ausgeschwemmt einen nun auch von diesen Elementen hochgradig entvölkerten Markraum hinterlassen. Wir glauben demnach annehmen zu können, daß die Entscheidung der Frage, ob es sich um eine akute toxische M. oder eine Verdrängungs-M. bei Ld. handelt, nur in Verbindung mit dem differentialdiagnostisch erwogenen klinischen Krankheitsbild getroffen werden kann. Bei weitgehender Anerkennung der path.-anat. Diagnose im hier beschriebenen Fall müssen wir sogar auf einem ähnlichen Standpunkt wie *Willi* stehen, daß in strittigsten Fällen solcher Art nur die Gemeinsamkeit von klinischem Symptombild und Verlauf zusammen mit den extramedullären Organbefunden die endgültige Diagnose bestimmen.[1])

---

[1]) Hier sei kurz auf den neuesten Bericht zum Krankheitsbild der Myelophthise im Kindesalter von *Illing* verwiesen, der von haematologischer Seite wertvolle Ergänzungen zu unseren Feststellungen bringt, zumal dort ebenfalls die Gefahr der Fehldiagnose Leukaemie hervorgehoben ist und u. a. 2 Fälle mit relativer Lymphocytose beschrieben werden, welche der Autor als „echte Lymphocytose" annimmt; in einer weiteren Beobachtung imponierte sogar ein prämortaler Leukocytenanstieg.

Anhangsweise sei hier auf eine Arbeit von *Jordan* hingewiesen, die an einem Beispiel dort wieder „aplastische Anaemie" genannter Erkrankung einer 57jährigen Frau das Problem der Bedeutung der kleinen Lymphocyten diskutiert. Die postmortale Kn.M.-Untersuchung ergab bei vorwiegend lymphoidem Charakter des Markraumes hauptsächlich kleine Lymphocyten, aber auch große Formen in nicht geringer Anzahl; bezüglich der Myelopoese konnte das Kn.M. bei mehr minder reichlich vorhandenen roten und weißen Blutbildungsherden nur als hypoplastisch bezeichnet werden. Auch in der Milz fanden sich neben überwiegend kleinen Lymphocyten mittelgroße und große Formen. Abgesehen von der hier nicht interessierenden Frage über die Herkunft der Follikel im Kn.M. und der Möglichkeit einer unter pathologischen Umständen grundlegenden Änderung der Potenz der Lymphocyten, die zitierter Autor nach unitaristischer Auffassung gelöst sehen will, verdient dieser angezogene Literaturfall deshalb unsere Beachtung, als er zeigt, in welchem Ausmaße selbst im Kn.M. bei echten primären Myelopathien lymphatisches Gewebe gefunden werden kann.

Wir glauben damit in hinreichender Ausführlichkeit vor allem die morphologischen Berührungspunkte zwischen Ld. und M. geschildert zu haben, deren kritische Erörterung in Zusammenhang mit unserer Aufgabenstellung dazu anregen möge, in weiterem Verfolg der Untersuchung von Kn.M.-Insuffizienzen im Kindesalter diese Grenzprobleme zweier nach heutigem Wissensstande ätiologisch verschiedene Erkrankungen besonders zu beachten. Hier darf noch erwähnt werden, daß sich erst bei der eingehenden Prüfung dieses letzten unserer Fälle die vordringlichen Berührungspunkte zwischen Ld. und M. ergeben haben, wodurch eine nachträgliche Erweiterung der Darstellung der übrigen Fälle, die bei erster Planung keineswegs so breiten Raum beanspruchen sollten, nötig wurde. Mit der nun folgenden Herausstellung der im Verlauf unserer ausgedehnten Untersuchung gewonnenen Ergebnisse für Klinik und morphologische Pathologie soll vorliegende Arbeit abgeschlossen werden.

D.

Ergebnisse für die Klinik

Grundlage der klinischen Beurteilung von Ld. im Kindesalter ist eine sorgsame, häufig unter neuen Gesichtspunkten erwogene Differentialdiagnose. Gerade für das Kindesalter läßt sich das Krankheitsbild der Ld. nicht schematisch festlegen oder von mit ähnlichen klinischen Symptomen ausgezeichneten Er-

krankungen abgrenzen, weshalb das an Erwachsenenverhältnissen Erfahrene und die dort gewonnenen Maßstäbe in der Regel bei der gleichen Krankheit im Kindesalter keine Geltung haben können. **Der Blutbefund bildet nach wie vor das erste, zuverlässigste und einfachste diagnostische Hilfsmittel.** Für seine Beurteilung ist Voraussetzung weniger das Beherrschen der feineren Zellmorphologie als die Kenntnis der charakteristischen haematologischen Symptome. Deren Bewertung wieder ermöglicht in erster Linie die kurvenmäßige Darstellung häufig erhobener Blutstaten nach absoluten Zellsätzen. Die vergleichende Betrachtung der relativen Differentialwerte ist diagnostisch und prognostisch irreführend, außerdem unpraktisch. Die Deutung der peripheren Blutkurve und ihre Wertung für Diagnose und Prognose verlangt Einfühlung in biologisches Geschehen, hier in das bei der weitaus größten Mehrzahl der Fälle, trotz verschiedenstem Erscheinungsbild sich gleichbleibende Wesen der Erkrankung, die lymphatische Durchwucherung des Kn.M. **Die lymphadenoide Umwandlung des Markraumes führt zur völligen Verdrängung der permanenten Blutbildungsstätten. Der Zustand der Myelopoese ist ein unfehlbarer Gradmesser zur Beurteilung des Entwicklungsstandes der Wucherung. Der Grad der Verdrängung repräsentiert sich in der Regel final im Verhalten der Granulocyten und Erythrocyten nach dem peripheren Blutbild. Die Schwere der Schädigung der Myelopoese erweist die klinische Progredienz der lymphatischen Hyperplasie und bestimmt dann auch weitgehend die Prognose. Erythrophthise und Granulophthise ergeben somit das für Lymphadenose terminal charakteristisch scheinende**

„myelophthisische Syndrom".

Die Abgrenzung des „myelophthisischen Syndroms" von der sehr ähnlichen Erscheinung bei toxischer primärer Myelophthise ist in der Regel durch sorgfältige Differentialdiagnose schon am Krankenbett gegeben, nur in seltenen Fällen kann erst in Zusammenhang mit dem makro- und mikroanatomischen Befund entschieden werden.[1]) Eine Beachtung erheischende Sonderform

[1]) Daß die klinische Abgrenzung aleukaemischer Leukosefälle von atypischen, aplastischen und leukopenischen Anaemien vor allem im kindlichen Alter recht häufig auf Schwierigkeiten stößt, bestätigt neuerdings wieder *Engelbreth-Holm.* Der Autor, welcher in diesem Zusammenhange der Sternalpunktion größte differentialdiagnostische Bedeutung beimessen will, stellt mit Recht die Frage, ob nicht nun in Zukunft solche aleukaemischen Leukosen häufiger als bisher angenommen konstatiert werden müßten. Für das Kindesalter, meinen wir, kann das nach der Literatur der letzten Jahre zuungunsten der früher so überaus häufig beschriebenen Fälle angeblich aplastischer Anaemien schon jezt bejaht werden.

der Ld. ist die „phthisische Phase", die im peripheren Blutbild neben Schwinden der permanenten Blutbildung eine absolute Lymphopenie bei relativer Lymphocytose zeigt. Es ist unentschieden, ob diese Sonderform auch bei Erwachsenen auftreten kann, aber wohl wahrscheinlich. Unter beiden Umständen bedeutet die häufige, im Verlaufe des letzten Schubes auftretende Vermehrung weißer, niemals auch roter Blutzellen die letzte Massenausschwemmung der im Markraum noch verbliebenen Gewebsreste; die Erythropoese, die sich schon unter normalen Verhältnissen gegenüber der Granulopoese quantitativ in der Minderheit befindet, ist dabei früher zum Schwinden gekommen, wie sie auch schon eher im Blutbild Zeichen der Insuffizienz zeigt. **Die Erwartung ausreichender Kompensation durch extramedulläre Haematopoese ist in der Regel ausgeschlossen, da auch die dazu befähigten Organe infolge frühzeitiger leukaemischer Infiltration für diese Aufgabe insuffizient zu werden pflegen. Der Tod erfolgt also bei völligem Versiegen der permanenten Blutbildung. Ausnahmen von dieser Regel bilden lediglich solche Fälle, die bei der allgemein geringen Widerstandsfähigkeit des kindlichen Organismus den konsumierenden Krankheitsfolgen oder sonst außerhalb des Planes der primären Erkrankung gelegenen Komplikation vorzeitig erliegen.**

Da intravitale Sternalpunktionen immer wieder ergeben, daß gewöhnlich bei noch minder fortgeschrittener Entwicklung eine Übereinstimmung zwischen Mark- und Blutbild nicht zu erzielen ist (cf. *Henning* u. *Keilhack*) — das periphere Blut zeigt zu dieser Zeit ähnlich wie ante exitum vor allem eine hochgradige Erythropenie, oft auch eine Granulopenie — halten wir zur Kennzeichnung dieser der obigen grundsätzlich verschiedenen Erscheinung die unmißverständliche Benennung „**myelopathische Insuffizienz**"[1]) gerechtfertigt. Dieser Begriff läßt bei klinisch zweifelhaften Fällen die Frage offen, ob eine primäre aregeneratorische Bildungsinsuffizienz wie bei toxischer M. vorliegt, oder eine vielleicht anaphylaktische Reifungsstörung (*Rohr*) bzw. eine mechanische Ausschwemmungsbehinderung, die bei Ld. in einer der Auffassung entsprechenden Form häufig angenommen werden müssen. **Für die Mehrzahl der kindlichen Lymphadenosen werden „myelopathische Insuffizienz" und „myelophthisches Syndrom" bei kritischer biologischer Überlegung zu trennen sein.** Wir glauben mit diesen Ergebnissen unserer Untersuchung dem Kliniker nicht nur zwei klare Begriffe mitgeteilt zu haben, die etwas zum Wesen der

[1]) In Übereinstimmung mit dem Vorschlag von *de Oliveira*.

Ld. unserer Meinung Bedeutsames, bisher aber nur sehr ungenügend Beachtetes aussagen, sondern damit auch eine verständliche Vorstellung über die morphologischen Grundlagen der Erkrankung vermittelt zu haben, ohne welche gerade die pädiatrische Diagnostik bei der im ganzen doch wenig mannigfaltigen klinischen Symptomatologie im Kindesalter nicht auskommen kann.

Ergebnisse für die morphologische Pathologie

Wesentlichstes Ergebnis unserer Untersuchung für den path. Anatom ist der Nachweis der **Notwendigkeit sorgfältiger histologischer Befundaufnahme am Wirbelmark,** nach Möglichkeit daneben auch noch am Röhrenknochenmark. **Methode der Wahl ist die Anfertigung von Schnittpräparaten** in der auch hier erfolgten Weise. Markausstriche oder Tupfpräparate sind aus noch unten anzuführenden Gründen durchaus ungeeignet. Die von uns dargestellten engen morphologischen Beziehungen zwischen Ld. und M. lassen nur in klinisch voll ausgeprägten Fällen bei makroskopischer und mikroskopischer Untersuchung der Befunde von Milz, Lymphknoten, Leber, Darm und Niere die sichere Diagnose Leukaemie stellen. **Für die Diagnostik am Knochenmark ist Voraussetzung die genaue Kenntnis des zelligen Aufbaus des kindlichen Markraumes** und der nach ihrer Anordnung in demselben als verschieden potenziert zu beurteilenden, im Aussehen jedoch völlig gleichen Haemocytoblasten, ferner der bei Auftreten neuer Zellen verschiedenen Markbildtypen bei regenerativer Hyperplasie und degenerativer Hypoplasie. **Zur Erkennung echter lymphatischer Wucherungsvorgänge aus den im Markraum präformierten oder eventuell neugebildeten Follikeln muß die Form der lymphatischen Durchwachsung genau bekannt sein,** da allein ihre Kenntnis die Differentialdiagnose zwischen erst beginnender und schon fortgeschrittener Ld. bestimmt; ferner die Kenntnis, daß ein lymphocytenarmes Markbild ein früher vorhandenes zellreiches Mark nicht ausschließt, daß vielmehr die **„phthisische Phase" ein im Kindesalter bei Lymphadenose häufiger Befund** sein kann. **In der Regel ist eine Verdrängungsmyelophthise bei völlig geschwundenem oder nur restweise erhaltenem myeloischen Gewebe zu diagnostizieren.** Die Differentialdiagnose gegen akute primär toxische M. sichert zusammen mit eindeutigem klinischen Ld.-Befund bzw. -Verlauf bei unklarem Kn.M.-Bild (phthisische Phase?) der makroskopische und mikroskopische Nachweis vorhandener Symstemhyperplasie. Eher für M. denn für Ld. spricht bei im übrigen strittigen Be-

funden (z. B. Milztumor) das Vorhandensein von Zeichen ausgedehnterer Blutungen in den Markraum, erkenntlich an ausgesprochenem Fibrinmaschenwerk, sowie bei Anwesenheit reichlicher Haemocytoblasten deren teilweise Anordnung zu deutlichen Erythrogonien. **In allen Fällen stellen zur Bildung der endgültigen Diagnose klinisches Symptombild, Krankheitsverlauf und periphere Blutkurve zusammen mit den path.-anat. Befunden eine untrennbare und in ihrer Gesamtheit zu berücksichtigende Einheit dar.**

Anhangsweise sei noch auf eine im Rahmen unserer Untersuchungsergebnisse Kliniker und Pathologen gleich interessierende Frage hingewiesen. *Rohr* u. *Hafter* haben die diagnostische Beurteilung postmortaler Kn.M.-Befunde als nicht unbedenkliches Unternehmen hingestellt. Aus ihren Untersuchungsergebnissen über postmortale Veränderungen des menschlichen Kn.M. könnte für uns das von ihnen 10 bis 28 Stunden nach dem Tode beobachtete Schwinden der neutrophilen Leukocyten aus dem Markraum von Bedeutung sein. Wir konnten jedoch in keinem unserer Fälle solche Veränderungen (Quellung der Kerne, Vacuolisierung des Protoplasmas bis zur syncytialen Vereinigung desselben) antreffen, weil eben der Markraum schon intra vitam leer oder schon fast entvölkert von solchen Zellen war. Auch die von zitierten Autoren in der erythroblastischen Reihe beschriebene postmortal gehäufte Karyorrhexis konnten wir nach unseren Befunden aus gleichem Grunde nicht bestätigen. Wir glauben demnach den Vorwurf, der den bei Sektion ausgeführten Mark-**Punktionen** gemacht wird, nicht auf die hier ausnahmslos angewandte Mark-**Schnittdarstellung** beziehen zu brauchen, dürfen vielmehr letzterer eine diagnostische Bedeutung beimessen, wie sie der intravitalen Markpunktion für die vorliegende Fragestellung nur sehr beschränkt zukommt. Die Sternalpunktion hat sich als eine zu morphologischen Studien an der einzelnen Zelle überaus fruchtbare Methode erwiesen und manches aus dem Blutbild auch für Ld. bisher Unverständliche durch Einblick in den Funktionsablauf beim Kn.M. verständlich gemacht, ihre Grenzen beginnen jedoch dort, wo Fragen rein topographischer Beurteilung eine entscheidende Rolle wie hier spielen. Außerdem bringt die intravitale Methode ein Mark zur Darstellung, das eine Mittelstellung zwischen fakultativ und obligatorisch potenzierter Myelopoese einzunehmen scheint. Der postmortale Wirbelmarkschnitt stellt dagegen nicht nur obligatorisch tätiges myeloisches Gewebe dar, es erlaubt neben zellmorphologischer Be-

urteilung eine zuverlässige topographische Orientierung; allerdings fehlt dieser Methode jede Einfühlungsmöglichkeit in physiologisches und physiologisch-pathologisches Geschehen. Beide Methoden ergänzen sich und haben Beachtung ihrer Ergebnisse auf denen ihnen zugewiesenen Arbeitsgebieten zu beanspruchen.

E.

Zusammenfassung

Es wird an den Beispielen mehrerer klinisch gut beobachteter und path.-anat. genau untersuchter Fälle von kindlicher Ld. zur Frage der Myelopoese unter gegebenen Erkrankungsumständen Stellung genommen. Eingangs wird aus bereits bekannten Forschungsergebnissen ein Bild des normalen kindlichen Markraumes und der Funktion seiner Zellen für die rote und weiße Blutbildung entworfen, wobei auf Unterschiede zu Erwachsenenverhältnissen hingewiesen wird. Bei Schilderung der lymphatischen Durchwachsung des Kn.M., die von dort präformierten und eventuell auch neugebildeten Follikeln ausgeht, wird auf die vorerst bei Kindern bestätigte, aber auch bei Erwachsenen zu erwartende Sonderform der „phthisischen Phase" bei Ld. eingegangen, für die ein vorher lymphocytenreiches, nach Massenausschwemmung aber lymphocytenarmes Kn.M. charakteristisch ist.

Nach eingehender Darstellung der klinischen und makro- sowie mikroanatomischen, differentialdiagnostisch erwogenen Befunde, ergibt sich vor allem aus der Gegenüberstellung von intravitaler Blutkurve und postmortalem Markbefund, daß es sich in jedem der Fälle um eine durch leukaemische Infiltration bedingte Verdrängungsmyelophthise handelt; dieselbe ist klinisch durch hochgradige Granulopenie und Erythropenie, morphologisch durch ausgedehnten Schwund des myeloischen Gewebes aus dem Markraum gekennzeichnet. An einem Fall wird die „phthisische Phase" demonstriert. An einem weiteren Vergleichsbeispiel einer vermutlich toxischen primären M. werden anschließend die engen klinischen und morphologischen Berührungspunkte mit der Ld. erörtert.

Wesentliche Ergebnisse für die Klinik: Der Zustand der Myelopoese ist ein sicherer Wertmesser zur Beurteilung des Grades der Wucherung. Der final im peripheren Blutbild erkenntliche Umfang der Schädigung der Myelopoese bestimmt Progredienz und Prognose der Erkrankung. Finale Erythropenie und Granulopenie bilden eine für Ld. charakteristisch

scheinende Gemeinschaft und werden als „myelophthisisches Syndrom" bezeichnet, das in der Regel von ähnlichen haematologischen Effekten bei M. getrennt werden kann. Früher oder frühzeitig auftretende Erythropenie und Granulopenie bei Ld., denen wohl nur eine anaphylaktische Reifungsstörung zugrunde liegt, wird als „myelopathische Insuffizienz" bezeichnet. Interkurrente Komplikationen können die im Plane der Erkrankung liegende Fortentwicklung abkürzen. Die intravitale Sternalpunktion vermag aus der Diskrepanz zwischen Blut- und Markbild die erst „myelopathische Insuffizienz" unter Umständen zu erkennen; im übrigen ist diese Methode zur Beurteilung der hier behandelten Fragen wenig geeignet.

Wesentliche Ergebnisse für die morphologische Pathologie: Die Diagnose ist vor allem am im Schnitt dargestellten Wirbelmark zu stellen. Die Unterscheidung initialer und fortgeschrittener Stadien setzt die Kenntnis der Topographie des kindlichen Markraumes und der lymphatischen Durchwachsungsform voraus. Die Differentialdiagnose gegen M. wird in der Mehrzahl der Fälle nach dem Kn.M. gestellt werden können. Zum Schluß wird der auch den Kliniker interessierende Einwand, postmortale Veränderungen beeinträchtigen die diagnostische Bedeutung der Untersuchungsergebnisse, für die hier angewandte Methode entkräftet und abgelehnt, jedoch für solche Untersuchungen als möglich hingestellt, die sich auf die viel weniger leistungsfähige Methode des Ausstrichs von Leichenmark stützen.

Die von uns angefertigten Blutkurven und die den path.-anat. Befund der einzelnen Fälle beweisenden Mikrophotographien mußten bei Drucklegung weggelassen werden und stehen beim Verfasser zur Einsicht zur Verfügung.

An dieser Stelle darf ich Herrn Prof. Dr. *Stolte* für die erste Anregung zu vorliegender Arbeit und die Überlassung des klinischen Untersuchungsgutes danken, ebenso Herrn Prof. Dr. *Staemmler* für die Unterstützung durch sein Institut; seinem 1. Assistenten, Herrn Dr. *Wienbeck*, sei für die vielen Ratschläge bei Durchführung des morphologischen Teiles besonders freundlich gedankt.

Literaturverzeichnis

Accolas: l. c. Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes usw. Bd. II, Berlin 1925, S. 407.

Albertini, v.: Schweiz. med. Wschr. **1930 II**, 878.

Aschoff: Verh. Anat. Ges. 47. Vers. **1938**, S. 152.

Askanazy: Henke-Lubarsch, Handbuch der spez. Pathologie, Bd. I/2, Berlin 1927.

Banti: Zbl. f. Path. **15**, 1 (1904).

Benda u. *Herbst:* Fol. haemat. (Lpz.) **11**, 101 (1911).

Bigler u. *Brennemann:* l. c. *Willi.*

Cabot-Ziesché: Differentialdiagnose, Bd. II, Berlin 1925.

Cooke: l. c. *Willi.*

Cramer: Jb. f. Kindhlk. **55**, 68 (1924).

Cyran: Zbl. f. inn. Med. **60**, 705 (1939).

Dobberstein: Sitzungsber. 2. Dtsch. haematolog. Ges.

Ehrlich: l. c. *Frank.*

Engelbreth-Holm: Erg. d. inn. Med. u. Kindhlk. **56**, 267—304 (1939).

Eppinger: Die hepato-lienalen Erkrankungen, Berlin 1920.

Fischer, v.: Frankf. Zschr. f. Path. **20**, 347 (1917).

Forconi u. *della Maggiore:* Policlinico Sez. med. **46**, 356—370 (1939).

Frank, E.: Schittenhelm, Handbuch der Krankheiten des Blutes usw. Bd. II, Berlin 1925, S. 289 ff.

Gorke: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**.

Heilmeyer: Erg. d. inn. Med. u. Kindhlk. **55**, 320.

Helly: Henke-Lubarsch, Handbuch der spez. Pathologie, Bd. I/2, Berlin 1927.

Henning u. *Keilhack:* Die Ergebnisse der Sternalpunktion, Berlin 1939.

Herzog u. *Roscher:* Virchows Arch. **233** (1921).

Hyland: Americ. Journ. Dis. Childr. **39**, 59 (1930).

Illing: Fol. haemat. (Lpz.) **62**, 369—391 (1939).

Jordan: Arch. of Path. **27**, 1 (1939).

Kleinschmidt: Berl. klin. Wschr. **1917 II**, 1053, und l. c. *Willi.*
Margolis: l. c. *Willi.*
Nägeli: Leukämie und Pseudoleukämie, Wien u. Lpz. 1913.
— Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Berlin 1931.
Neumann: Arch. f. Hlk. **11** (1870).
— Berl. klin. Wschr. **1880 I**, Nr. 21.
Oliveira, de: Virchows Arch. **296**, 264 (1935).
Opitz: l. c. *Willi.*
Oppikofer: Beitr. path. Anat. **85**, 165 (1930).
Rohr: Med. Welt **1938 I**, 96.
— N. Dtsch. Klinik **14**, 498 (1937).
Rohr u. *Hafter:* Fol. haemat. (Lpz.) **58**, 38 (1937).
Schlecht: Blutkrankheiten, Dresden u. Lpz. 1932.
Spak: Acta paed. Bd. I (1921).
Sternberg: Pathologie der Primärerkrankungen usw. Wiesbaden 1905.
Tanaka u. a.: Transact. Soc. path. jap. **27**, 214 (1937)
Ullrich: Zschr. f. Kindhlk. **53**, 487 (1932).
Ungericht: Fol. haemat. (Lpz.) **60**, 2/3, 145—204 (1938).
Wienbeck: (a) Beitr. path. Anat. **101**, 268 (1938).
(b) Fol. haemat. (Lpz.), im Druck.
(c) Virchows Arch. **303**, 60 (1938).
Willi: Die Leukosen im Kindesalter, Berlin 1936.
Williams: Amer. J. Path. 15, 377 (1939).

Lebenslauf

Als Sohn des Facharztes für innere Medizin, Dr. Hermogenes Ziesché, und seiner Ehefrau Magdalena, geb. Bannes, wurde ich, *Hermogenes Ziesché*, am 13. Mai 1915 in Breslau geboren.

Nach Volksschulbesuch und neunjähriger Ausbildung am Staatl. Matthiasgymnasium in Breslau erhielt ich dort Ostern 1934 das Reifezeugnis mit der Berechtigung zum Hochschulstudium. Von 1934 bis 1939 studierte ich Medizin an den Hochschulen Breslau, Würzburg und Hamburg. Den 1. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung bestand ich 1936, den 2. Abschnitt 1937 in Breslau, wo ich auch im September 1939 die ärztliche Staatsprüfung (Vollexamen) abgelegt habe. Die Bestallung als Arzt erhielt ich mit Wirkung vom 30. September 1939.

Nach dreimonatelanger Beschäftigung an der medizinischen Abteilung des St.-Josef-Krankenhauses zu Breslau, fand ich ebenda im Januar 1940 an der Universitäts-Kinderklinik Verwendung, wo ich seitdem als Volontärarzt tätig bin.